

# 維持血液透析患者に対する効果的な栄養指導 および栄養管理方策の構築

2014年

石川 祐一

## 目 次

第1章 研究の背景と目的	1
1. 腎疾患および透析医療の現状	2
2. 長期透析患者の栄養問題	5
3. 透析患者への栄養管理を目的とした栄養指導の意義	7
4. 透析医療の問題点	8
5. 研究の目的	9
第2章 長期透析患者に対する継続的栄養指導の効果	11
方法	13
結果	15
考察	17
まとめ	23
図表	24
第3章 慢性透析患者の塩味認識閾値に関する横断調査と微量必須ミネラル	
飲料の摂取が4基本味の認識閾値に及ぼす影響に関する介入調査	38

方法	40
結果	49
考察	52
まとめ	57
図表	59
第4章 長期透析患者における継続栄養指導が臨床指標に及ぼす影響	65
方法	68
結果	72
考察	74
まとめ	80
図表	82
第5章 総括	86
参考文献	91
英文抄録	100
謝辞	106

# 第 1 章

## 研究の背景と目的

## 1. 腎疾患および透析医療の現状

日本における2011年患者調査の概況<sup>1)</sup>によると、主な傷病の総患者数は、順に高血圧性疾患907万人、糖尿病270万人、高脂血症189万人、心疾患161万人、悪性新生物153万人、脳血管疾患124万人、腎疾患116万人であり腎疾患患者は7番目に多い患者数である。

腎臓の機能には身体の恒常性を保つため、尿生成と排泄、尿成分の調節、血液濾過、糸球体濾過値の調節、体液量や血圧の調節、造血と骨代謝などがあり<sup>2)</sup> 腎疾患はこれらの腎機能の低下が関与する。腎機能が低下する原因には、高齢、尿異常、腎機能異常、及び形態異常、高血圧、耐糖能異常や糖尿病、脂質代謝異常や高尿酸血症などがある。原因別の主な疾患は、糸球体腎炎、ネフローゼ症候群、糖尿病性腎症、腎盂腎炎、腎不全などである<sup>3)</sup>。また米国腎臓財団（National Kidney Foundation）によれば、2002年において腎疾患に関して原疾患を問わず慢性に経過する腎臓病を包括し、重症度を腎機能のみで規定する慢性腎臓病（chronic kidney disease：以下CKD）の概念を提唱している。

日本におけるCKD への取り組みとして国民的キャンペーンの実施や、日本腎臓学会が医療従事者向け「CKD 診療ガイド」を刊行しCKD対策の普及推進を図っている。

この概念をもとに患者数を推定すると、日本におけるCKD患者数は2005年には1,330万人存在すると報告されており<sup>4)</sup>新たな国民病とも言われている。CKDは末期腎不全（End Stage Kidney Disease, 以下ESKD）への進行と同時に心疾患発症と重症化のリスク因子として知られ、その対策の重要性がわが国をはじめ世界的に認識されてきた。米国腎臓

データシステム（The United States Renal Data System, 以下USRDS）の報告によれば、国別ESKD患者数を、2000年と2010年で比較してみると人口100万人あたり台湾1,526人から2,584人、日本1,616人から2,260人、アメリカ1,356人から1,876人と世界的にも継続的に増加している。ESKDとなって必要となる腎代替療法は透析療法（血液透析、腹膜透析）と腎移植がありその患者数は世界的に増加しているのが現状である。2012年末の慢性透析患者に関する基礎集計<sup>5)</sup>によると、日本における慢性透析患者数は309,946人、2012年1年間の年間導入患者数は38,613人であり5,090人増加した。日本における腎代替療法は、血液透析が96.9%とほとんどを占め、腹膜透析は3.1%に過ぎない。また、腎移植臨床登録集計報告によると2011年に行われた腎移植症例数は1,601例である<sup>6)</sup>。腹膜透析は通院が月1から2回でよいとのメリットがある一方、自己管理が必要となることで選択されにくく、腹膜機能の低下により10年以上の透析を継続することは困難であり、腹膜透析導入も離脱する患者が存在するため患者数の増加につながっていないのが現状である。また、腎移植患者が増加しない理由として献腎移植の場合、登録から移植までに成人の場合平均14～15年の待機日数を要することが要因の一つとしてあげられる。透析療法を選択した場合の年間医療費は500万円から600万円であり医療経済上大きな問題となっているのが現状である。

透析療法は腎不全に陥った患者の代行治療として血液の「老廃物除去」「電解質維持」

「水分量維持」を目的とした治療法である。血液透析では血液を体外に導いて人工腎臓

に循環させ、体内の過剰な体液や終末代謝産物を除去する。通常では1週間に3回、1回約4時間治療を受けられる。一般的には上腕の皮静脈を穿刺して体外循環血流を得るが、血液透析で治療効率を上げるためには1分間に200～300mlの体外循環量が必要なため、あらかじめ前腕の静脈を動脈に手術で吻合して流量を増やす方法（内シャント）がとられる<sup>7)</sup>。

また、日本における透析患者の生命予後は、平均寿命の延伸<sup>8)</sup> および透析機器、透析技術、エリスロポエチンや抗凝固剤などの薬剤が登場したことで飛躍的に延びている。そのため、透析を20年以上行っている患者数は2012年現在23,283人に達し前年度と比べ819人増加し、全透析患者の中の割合で7.7%と漸増している。また、最長透析歴は44年9ヶ月であり透析患者の平均年齢は66.87歳で、前年比0.32歳増加し、70歳以上の高齢者は全体の約45%を占め、透析の長期化と透析患者の高齢化が進行している<sup>5)</sup>。

一方、2007年の厚生労働省国民健康栄養調査結果<sup>9)</sup>によると、糖尿病が強く疑われる患者が890万人、糖尿病の可能性が否定できない人は1,320万人であり、2002年の調査と比較すると糖尿病患者で150万人、予備軍にいたっては440万人と増加の一途をたどっている。糖尿病患者は、食習慣や運動習慣などの生活習慣と、それによる肥満が主な原因となって発症する<sup>10)</sup>。日本における糖尿病患者の増加は、食生活の欧米化とモータリゼーションの発展が、確実に高カロリー摂取と低エネルギー消費をもたらしたといえる<sup>11)</sup>。しかしながら、このような患者が、良好な生活習慣の是正ができず血糖の

高い状態が 10 年以上も続くと、全身の動脈硬化が進行し始め、腎臓に障害が及ぶと蛋白尿、ネフローゼ症候群等を経て慢性腎不全に至る。

その治療には特に食事、運動、休養を基本とした適正な生活習慣の確立・維持が求められ、そのための患者教育や意識付けには継続した指導が必須となる<sup>12)</sup>。しかし受診している患者は糖尿病患者の約 60% しかいないことが明らかとなっており、受診中断も大きな問題となっている<sup>7)</sup>。その結果、生活習慣の是正ができなかったことなどから糖尿病が原疾患で ESKD となり透析導入となる。現在透析導入になる患者の原疾患の 1 位は糖尿病性腎症が約 45% であり、これら糖尿病を原疾患にもつ患者数が増加していることも日本の透析医療の特徴である。

## 2. 長期透析患者の栄養問題

2010 年、長期透析症候群という概念が提唱され、「10 年以上の透析療法を施行中の患者に顕在化する症状・徴候・検査異常で、特に生命予後や QOL を阻害するもの」と定義された<sup>13)</sup>。長期透析症候群は、心・血管系病変のほかに、CKD に伴う骨・ミネラル代謝異常（CKD mineral and bone disorder : CKD-MBD）、透析アミロイド症、悪性腫瘍、感染症、腎性貧血、皮膚障害、精神・神経疾患、被嚢性腹膜硬化症など多岐にわたる。栄養障害（MIA 症候群）もその一つであり栄養障害（malnutrition）、慢性炎症（inflammation）、動脈硬化（atherosclerosis）からなり、1999 年に Stenvinkel et al.



によってその概念が提唱された<sup>14)</sup>。透析患者において、各病態は独立して進行するばかりでなく、相互に影響しあいながら進行し、透析患者の予後に影響を与えるといわれている。

熊谷は、透析患者の栄養問題として、低アルブミン血症、標準化たんぱく異化率 (normalized protein catabolic rate : nPCR) の至適レベル、体重増加率、高リン血症、高カリウム血症を挙げている<sup>15)</sup>。透析患者の臨床・栄養指標については高齢になるほど、あるいは透析歴が20年以上になると低アルブミン血症、たんぱく質摂取量の低下、やせの頻度が増加し低栄養 (undernutrition) 状態<sup>16)</sup>にあると報告している<sup>17)</sup>。Mehrotra と Koppieによると<sup>18)</sup> 透析患者の蛋白・エネルギー栄養障害は約40%にみられ、高度栄養障害は6~8%で残りは軽度から中等度の栄養障害であると報告している。血液透析患者はさまざまな機序で慢性的なたんぱく質・エネルギー低栄養状態 (Protein-Energy Wasting:以下PEW)<sup>16)</sup> に陥ることが多く、PEWは動脈硬化・心血管病変の進展や易感染性に関連し、透析患者の予後に大きく関わる因子であるとされている<sup>19)</sup>。また栄養障害をもたらす要因は、原疾患や年齢のほか合併症や不適切な栄養療法、消化吸収障害、さらには家庭内の食事管理者の役割放棄などさまざまであり、できるだけ早期にその要因や状況を把握し、改善を行うことが必要である<sup>20)</sup>。

一方、中屋の報告では、栄養評価を行う際に血清アルブミンは低栄養以外の要因に大きく影響されることから、病歴、身体所見などを総合的に判断することが必要であると

報告している<sup>21)</sup>。

### 3. 透析患者への栄養管理を目的とした栄養指導の意義

長期透析患者は、食事制限によるたんぱく質やビタミン類の摂取量の減少<sup>22, 23)</sup>や、透析施行による食欲低下からの食事量の減少に伴い亜鉛摂取量が不足していると推測されている<sup>24)</sup>。亜鉛不足は細胞のたんぱく質合成を低下させ、味細胞のターンオーバーの遅延や味物質に対する感受性の低下を誘発するために味覚障害をもたらすとされている<sup>25)</sup>。味覚障害は塩味の感受性が低いことから食塩の摂取量を増加させ、結果的に透析患者の水分管理が不十分になることが想定される。

一方、水分、塩分管理が不良であると、体液管理状態の悪化に伴い胸水貯留や心不全など心・血管系に障害をもたらすといわれている<sup>26)</sup>。また、高カリウム血症は致死性の不整脈や心不全防止の観点から<sup>27)</sup>、高リン血症は異所性石灰化による動脈硬化、二次性副甲状腺機能亢進症をおこす原因とされていることから<sup>28)</sup>透析患者にとって水分や電解質の除去・交換は欠かすことはできない治療である。したがって透析患者が長期間良好な状態で透析を受けるためには、栄養管理と密接な関連がある水分・塩分管理、高カリウム血症、高リン血症改善を目的とした栄養指導が重要視される。しかし血液透析施設に従事している管理栄養士は全国で 4,370 人（患者 10 人あたり 0.14 人）と報告されており<sup>1)</sup>すべての患者に十分な栄養指導及び栄養管理を行うことは困難である。した

が、多くの施設では食事管理が不良の患者に対してのみ、管理栄養士による不定期での栄養指導や、看護師からのアドバイスを行っているのが現状である。

#### 4. 透析医療の問題点

透析医療を行う上での問題点は、下記があげられる。

- 1) 糖尿病を原疾患とする透析患者は増加し続ける一方、透析技術の発展に伴い透析治療は長期高齢化している。
- 2) 透析の長期化は栄養素不足を招き、味覚障害や血管障害等の代謝機能に影響を及ぼし、その要因として不適切な栄養管理が挙げられる。
- 3) 透析期間が長期化し患者が高齢化すると低栄養に陥り易いため、透析導入早期から患者の栄養状態を把握し、その変化を観察し評価した上での栄養管理をすることは透析患者の予後改善に繋がる。しかし、透析施設に十分な数の管理栄養士は配置されていない。

これらの問題点を解決するためには患者の栄養管理をしつつ、適切な食事管理が可能になるような栄養指導を効率よく継続して行っていくことが重要である。このような患者が適切な食事選択や食行動の必要性を理解しその技術を修得するためには、栄養学や食品学・調理学を熟知した管理栄養士による栄養指導が有効であると考えられる。例えば、管理栄養士が行う包括的な栄養指導プログラムは糖尿病発症の予防に有効であるだ

けでなく、合併症の発症と進展を遅延させるとの報告もある<sup>29,30)</sup>。

透析患者の栄養管理については、K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) にてガイドラインが発表されている<sup>31)</sup>。一方、栄養指導の重要性については、小坂田らが、血液透析患者 206 名に対し栄養指導を行いその前後での尿素窒素、血清カリウム値、血清リン値、体重増加および血糖値の変動を比較検討した結果、高齢で透析歴 5 年未満の患者では栄養指導による効果が認められたことを報告している<sup>32)</sup>。また、著者らは透析患者に対しベッドサイドにおいて継続栄養指導を 5 年間実施した結果、血清カリウム、血清リンおよび透析間体重増加量の改善または維持に有効であることを報告した<sup>33)</sup>。しかし透析患者に対する栄養管理と栄養指導を包括的に管理するガイドラインや報告は存在しない。

## 5. 研究の目的

本研究の目的は、下記にかかげる 3 つからなる。

まず、第一の目的は、H 病院に通院中の血液透析患者で毎月 1 回以上 10 年間継続しベッドサイドでの栄養指導を受けている患者 16 名（男性 7 名女性 9 名）を対象とし、ドライウェイト、透析間体重増加率、血液検査データ（血清カリウム、血清リン、血清アルブミン、n-PCR）の推移を検討し、これまで行ってきた栄養指導の効果と問題点を明らかにした。

第二の目的は、透析患者の QOL を向上させることを目標とし、H病院で血液透析を行っている患者 63 名を被験者とし、塩味認識閾値の結果から 3 群に群分けを行い、血清亜鉛濃度、推定食塩摂取量、及び透析間体重増加率を比較し、透析患者の味覚障害と血清亜鉛濃度の違いを横断的に検討した。

さらに承認を得られた 19 名の患者を微量ミネラル補給飲料（テゾン）の摂取群と対照群に分け、2 ヶ月間の摂取期間の前後での 4 基本味の認識閾値、血清亜鉛濃度、血清銅濃度、及び血清銅濃度/血清亜鉛濃度比の変化を検討し通常の食生活に加えテゾンを摂取することで亜鉛とビタミン類の摂取量を増加させ味覚障害を改善させることが可能であるかを介入研究で検証することを目的とした。

第三の目的は、H病院で透析を導入し継続的に栄養指導を受けている患者群 59 名と、H病院から他施設へ転院し不定期での栄養指導を受けている患者群 29 名の 2 群に分類し、年齢、性別、透析歴、また栄養指導の際に目標値となる透析間体重増加率、収縮期血圧、BUN、Cr、血清カリウム、血清リン、血清アルブミンおよび生存率について比較検討し、継続栄養指導による臨床指標への影響を検証した。

これらの調査から透析患者に対する継続した栄養管理、栄養指導の重要性を導き出すとともに、効率的かつ効果的な栄養管理、栄養指導の方策を構築することを研究目的とした。

## 第 2 章

長期透析患者に対する継続的栄養指導の効果

日本における慢性腎臓病（CKD）患者数は2005年には1,330万人存在すると報告されており、成人の8人に1人がCKD患者である<sup>4)</sup>。「我が国の慢性透析療法の現況2010年12月31日現在」によると、慢性透析療法を実施している患者数は約30万人であり、その数は毎年約1万人ずつ増加している。さらに、透析導入患者の平均年齢は67.8歳（対前年比0.5歳増加）であり<sup>62)</sup>、年々高齢化することが推定される。また、25年間以上の透析を継続している患者数は11,141人（対前年比391人増加）で、全透析患者の3.9%の割合である。最長透析歴は42年8ヵ月であり<sup>4)</sup>透析の長期化と高齢化が進行している<sup>62)</sup>。

このような背景の中、血液透析患者に対し管理栄養士による食栄養指導が多く施設で行われるようになり、その取り組みに対する報告がされている。小坂田らは、血液透析患者206名に対し栄養指導を行い、その前後での尿素窒素、血清カリウム値、血清リン値、体重増加および血糖値の変動を比較検討した結果、高齢で透析歴5年未満の患者では栄養指導による効果が認められたことを報告した<sup>32)</sup>。一方、著者らは血液透析患者に対しベッドサイドにおいて継続栄養指導を5年間実施した結果、血清カリウム、血清リンおよび透析間体重増加量の改善または維持に有効であることを報告した<sup>33)</sup>。

しかし、これまでに10年以上に渡る長期栄養指導の効果について検討した報告はない。

一方、血液透析患者では高齢になるほど、あるいは透析歴が20年以上になると低アルブミン血症、たんぱく質摂取量の低下、やせの頻度が増加すると報告されており<sup>63)</sup>

低栄養（undernutrition）<sup>16)</sup> 状態にある。また血液透析患者はさまざまな機序で慢性的なたんぱく質・エネルギー低栄養状態（Protein-Energy Wasting 以下 PEW）<sup>16)</sup> に陥ることが多く、PEW は動脈硬化・心血管病変の進展や易感染性に関連し、血液透析患者の予後に大きく関わる因子であるとされている<sup>19)</sup>。中屋は、栄養評価を行う際に血清アルブミンは低栄養以外の要因に大きく影響されることから、病歴、身体所見などを総合的に判断することが必要であると報告している<sup>21)</sup>。

そこで、本研究では、血液透析患者における 10 年間に渡る継続栄養指導から得られた検査値の推移をもとに、栄養指導の効果と問題点を明らかにすることを目的とした。

## 方 法

### 1. 対象

対象者は、H病院に通院中の血液透析患者の中で、2009 年 4 月の時点で 10 年間以上継続して栄養指導を受けている患者 16 名（男性 7 名女性 9 名）とした。2000 年 4 月時点での対象患者の年齢、透析歴、栄養指導歴はそれぞれ 39 才～70 才（平均 53.4 才）、2～25 年（平均 9.9 年）、2～7 年（平均 5 年）であり、原疾患は慢性糸球体腎炎 11 名、ループス腎炎 1 名、間質性腎炎 1 名、閉塞性尿路障害 1 名、不詳 2 名であった。対象患者のプロフィールは（表 1）に示すとおりである。

### 2. 栄養指導の方法



栄養指導は 1993 年から行っており、指導方法は毎月 1 回以上継続して透析中にベッドサイドで個別に栄養指導を実施した。

指導内容は、医師と相談をしながら、個々人に合わせた目標設定を行い、さらに食生活に関する問診項目から聞き取りを行い、問題点を抽出し、目標内を目指した改善のための指導を行なった（表 2）。目標設定に使用する項目は、主に食生活に関連する血清カリウム、血清リンおよび血清アルブミンの検査値と透析間体重増加量で、指導時間は 1 人 15 分程度とした。

### 3. 調査方法

調査方法は、2000 年から 2009 年における 10 年間の毎年 4 月時点でのドライウェイト、第 1 週目最初の透析開始前の透析間体重増加率、血液検査値（血清カリウム、血清リン、血清アルブミン）および標準化たんぱく異化率（normalized protein catabolic rate: 以下 n-PCR）の推移を検討した。n-PCR は栄養指導の際に使用することは少ないが、今回の検討では、食事調査は問題のある患者のみ行っており、対象者全員のデータが収集できなかったという理由から、n-PCR をたんぱく質摂取量と捉え調査対象に加えた。各年の透析間体重増加率は、4 月 1 週目（中 2 日）透析時の数値を用い、透析後の体重から透析前の体重を差し引き透析前の体重で除した。栄養指導効果は目標設定範囲内であったか否かにより評価した。また、栄養指導に関わる血液検査データ間での影響因子の検索を、2000 年と 2009 年のデータの変化率を用い検討した。

データは、解析ソフト SPSS, ver19.0 Windows を使用した。10 年間のデータ推移については、反復測定による分散分析を用いた。影響因子の検索については重回帰分析を行った。従属変数を血清アルブミンの変化率、独立変数を血清リンの変化率、血清カリウムの変化率、体重増加量の変化率、n-PCR 値の変化率、性別、年齢、透析歴とした。重回帰分析はステップワイズ法を採用した。

#### 4. 研究倫理審査

この研究は、臨床研究に関する倫理指針（厚生労働省）を厳守し、著者らの所属機関の倫理審査委員会の承認を受けた。

### 結 果

1. ドライウェイト、透析間体重増加率、血液検査データ（血清カリウム、血清リン、血清アルブミン、n-PCR）の推移（図 1 ～図 6）

図 1 には、対象者 16 名の各データの推移を示した。ドライウェイトは 10 年間で大きな変化はみられなかった。

透析間体重増加率の目標設定値は概ね 5%以内としており、2000 年では  $5.6 \pm 1.6\%$  であったが、2006 年以降は減少傾向がみられ 2009 年は  $5.4 \pm 1.5\%$  であった。 $(p < 0.05)$

血清カリウムの目標設定値は  $5.5 \text{ mmol/L}$  以内としており、2000 年では  $4.9 \pm 0.48 \text{ mmol/L}$ 、2009 年は  $5.1 \pm 0.95 \text{ mmol/L}$  と大きな変化はなく維持されていた。

血清リンの目標設定値は  $6.0\text{mg/dl}$  以下としており，2000 年では  $5.4 \pm 1.2\text{mg/dl}$  であったが，2005 年以降は低下傾向がみられ 2009 年は  $5.1 \pm 1.2\text{mg/dl}$  であった ( $p < 0.05$ )。

血清アルブミンの目標設定値は  $3.8\text{g/dl}$  以上としており，2000 年で  $3.8 \pm 0.29\text{g/dl}$  であったが，10 年間を通して徐々に低下傾向がみられ 2009 年は  $3.4 \pm 0.4\text{mg/dl}$  であった ( $p < 0.05$ )。

n-PCR の目標設定値は  $1.0\text{ g/kg/day}$  としており 2000 年は  $1.04 \pm 0.13\text{g/kg/day}$  であったが，2005 年以降は低下傾向がみられ，2009 年は  $0.90 \pm 0.19\text{g/kg/day}$  であった。  
( $p < 0.05$ )

2. 透析間体重増加率，血液検査データ（血清カリウム，血清リン，血清アルブミン，n-PCR）の目標設定値達成者数の推移（図 7～図 11）

透析間体重増加率が目標設定内で管理されている患者は，2000 年では 6 名で 40%にも満たなかったが，徐々に増加し改善傾向がみられた。

血清カリウムが目標設定内で管理されている患者は，2000 年では 14 名で概ね良好にコントロールでされており，経年を通じて管理されていた。

血清リンが目標設定内で管理されている患者は 2000 年では 10 名で，徐々に増加し改善傾向がみられた。

血清アルブミンが目標設定内で管理されている患者は，2000 年では 11 名であったが，徐々に減少した。

n-PCR が目標設定内で管理されている患者は, 2000 年では 15 名であったが徐々に減少した。

### 3. 血清アルブミンに関わる影響因子の検索

今回の対象患者で血清アルブミンが経年的に減少した背景を探るため, 重回帰分析を用い, 血清アルブミンに影響を及ぼす因子の検索を行った。2000 年と 2009 年の血清リン, 血清カリウム, 体重増加率, 血清アルブミン, n-PCR のデータから変化率を算出し, 従属変数をアルブミン変化率として, 独立変数を血清リンの変化率, 血清カリウムの変化率, 体重増加率の変化率, n-PCR の変化率, さらに 2000 年の性別, 年齢, 透析歴とした。この際, 単変量解析を行ったがアルブミン変化率と相関を認める因子はなかった。

(表 3) の結果より, 重回帰分析において統計学的に有意なモデルではなかったが傾向がみられた ( $R^2=0.426$   $p=0.074$ )。血清アルブミンの変化には, 血清リン, 血清カリウム, 体重増加率が影響している可能性が考えられた。

## 考 察

### 1. ドライウェイトについて

血液透析患者におけるドライウェイト設定基準には明確なものはないが, 一般的には透析後において浮腫がなく, 非透析時の血圧が正常で, 心胸郭比 (CTR) が 50% 以下で

あり、さらに体液量をそれ以下に下げると透析中に血圧が著しく低下してしまう限界の体重、と定義される<sup>50)</sup>。維持血液透析においては、このように透析患者の身体所見や血圧の変動、心胸郭比（CTR）などを総合的に評価して、最も適正なドライウェイトを設定していくことが必要とされる。真の体重が減っており、水がたまった（溢水）状態となっているときには、ドライウェイトの設定を下げるのが一般的である。

本研究の対象患者においても、透析患者のドライウェイトは上記のような患者個々の状態の変化から随時見直しを行っており、観察期間を通じてその変動は最小限であり、体格の維持ができ安定した透析治療が行われていたことが推察される。平野は、健常者でも筋肉量は40歳までにピーク時の約30～40%低下し、透析患者では加齢による筋肉量の減少に加えて、筋委縮の程度はさらに強くなることを報告している<sup>64)</sup>。しかしながら、今回の研究では体組成の検討は行っていない。今後の栄養指導ではドライウェイトの値だけにとらわれず、皮下脂肪厚や上腕筋囲等の身体計測の必要性も示唆され、また運動量が少ないと思われる透析患者においては筋肉量を維持させるための運動療法についても積極的に取り入れることが重要であると考ええる。

## 2. 透析間体重増加率について

血液透析患者の透析間体重増加率が上昇する主な原因は食塩の過剰摂取から起こる水分の過剰摂取である。そのため、透析患者は塩分摂取については充分注意して食事療法を行っているように見受けられる。しかし、安部らの報告にあるように、血液透析患者の食塩認知・味覚認知レベルは低く<sup>65)</sup>、そのため、患者自身が気づかないうちに、料理の味付けが徐々に濃くなり塩分摂取量が増加することが考えられる。本研究を実施した病院での栄養指導方法は、表1「食生活に関する問診票」をもとに、患者の食生活を聞き取り、その背景を踏まえ臨床データとの差異を勘案しながら進めている。その指導方法は、透析間体重増加率と食事内容が一致しないことが継続する場合、味覚調査を行い、その味付けに関する問題点を指摘し、塩分摂取量の是正を促す等状況に応じた指導である。この10年間において、透析間体重増加率を適切に管理されている患者が、徐々に増加の傾向がみられたのも、単回の指導ではなく、継続的に栄養指導をおこなうことにより、患者の細かな生活状況を見逃さなかったことが、その改善に繋がった要因の一つと考える。

## 3. 血清カリウム・血清リンのコントロールについて

血液透析患者において高カリウム血症は致死性の不整脈や心不全防止の観点から注意が必要であるとされ<sup>27)</sup>、高リン血症は異所性石灰化による動脈硬化、二次性副甲状腺

機能亢進症をおこす原因とされることから<sup>26)</sup>，透析施行のたびに，そのデータ管理と患者への指導は必須である。カリウムやリンを多く含む食物の摂取は直接血清濃度に結びつく。したがって，日常での食生活間のこれらのデータ変化は見逃せない。

カリウムについては透析導入前より高カリウム血症を合併していることが多く，生野菜や果物，海藻，豆類，芋類などカリウム含有量の多い食品の確認や調理方法の工夫について，季節による旬の食品の摂り方についての指導がなされているが，患者の理解は一時的なことが多い。したがって継続した指導が血清カリウムの維持に結びついたと考える。

一方，リンを多く含む栄養素はたんぱく質である。たんぱく質量の摂取を減らすとリンの摂取量も同時に減らすことができる。透析導入前（腎不全保存期）の食事療法でのたんぱく質制限は厳しいものであるが，透析導入後，その制限は緩和される。しかしリンの制限があるため，たんぱく質の「質」すなわち「良質のたんぱく質＝アミノ酸価の高いたんぱく質」の摂取が求められる。栄養士はその食生活の聞き取りから，食べ物を栄養素に置き換え栄養指導を行っている。食べ物に含まれる栄養素は，水以外はすべて多種類の栄養素で構成されているため，詳細な内容の聞き取りと栄養指導が必須となる。この10年間に於いて，透析間体重増加率同様，血清カリウムや血清リンが概ね良好にコントロールされ，適切に管理されている患者数が，徐々に増加したのは，継続的な栄

養指導を行ったことに加え、栄養組成を考慮した栄養指導を行ったことが、要因の一つと考える。

#### 4. 血清アルブミンおよびn-PCR

継続的な栄養指導が血清リン、血清カリウム、透析間体重増加率の改善・維持に繋がっていることについては前述したとおりであるが、生命予後に影響する因子である血清アルブミンは経年的に低下を示した。このことより、長期血液透析患者において血清リン、血清カリウム、透析間体重増加率の改善・維持ができたとしても、栄養状態の低下は回避できないことが示唆された。本研究において、血清アルブミンの変化に影響する因子は抽出できなかった。しかしながら、血清アルブミンの上昇には、少なからず、血清リンの上昇、血清カリウムの低下、透析間体重増加率の減少が関与している可能性が示唆された。このことは、リン摂取量制限が血清アルブミン低下に何らかの影響を及ぼしているとも考えられた。リンはたんぱく質にしか含まれない成分であるため、リン摂取量が増加することは、たんぱく質摂取量も同様に増加することになる。それは、同時に塩分摂取量の増加にも繋がり、血液透析患者の食事療法においては、困難ことが多い。また、血清アルブミンと同様の結果がn-PCRに認められ10年間で低下傾向を示したことから、たんぱく質摂取量との相関関係も期待されたが、血清アルブミンの変化率と相関を認める因子はなかった。これは、血清アルブミンが栄養状態だけではなく炎症



や代謝亢進からも影響を受けるため<sup>17)19)</sup>、血清アルブミンに対して単独で影響を与える因子の抽出は難しいことが示唆された。そこで、重回帰分析を行い血清アルブミンに関連する因子の検索を行った。本研究においては、n-PCR、性別、年齢、透析歴は血清アルブミンには影響を与えなかったが、血清リン、血清カリウム、透析間体重増加率は血清アルブミンの上昇には、少なからず、関与している可能性があった。長期透析患者において、リンを制限することが血清アルブミンの低下に繋がることが示唆されたことから、血清リンのコントロール維持は、食事量を低下させる可能性があると思われた。血液透析患者に対する血清リンのコントロール指導については、透析導入時に注意喚起や動機づけ指導を重点的に行い、長期透析患者においては、食事からのリン制限の指導だけではなく、薬物療法や透析条件も考慮した包括的指導が効果的であると考えられる。今回の我々の研究では、維持血液透析患者に対し月 1 回以上継続的栄養指導を行うことで、体重を維持しながら血清カリウム、血清リンの維持・改善効果を確認できた。今後は血清アルブミンの維持を図りながら維持血液透析患者の栄養状態の是正につながる指導方法について更に検討したいと考える。

なお、今回の調査は 10 年間維持血液透析を継続し栄養指導をうけた患者を対象としており、死亡症例は含まれていない。長期的予後良好な患者でかつ、最終的には平均 20 年以上の透析を継続した患者での検討である。

まとめ

本研究は、長期血液透析を行っている患者に対し、10年以上の継続的栄養指導効果の検討を行った。その結果、栄養指導を行なうことで、血清カリウム、血清リンおよび透析間体重増加率の維持に影響があったことが示唆された。しかし、血清アルブミンは有意に低下し、徐々に栄養状態は悪化したと考えられた。血清アルブミンの低下は血液透析患者の生命予後に直結するため、食事からのリン制限やカリウム制限の指導だけではなく、薬物療法や透析条件も考慮した、包括的栄養管理が必要であることが考えられた。

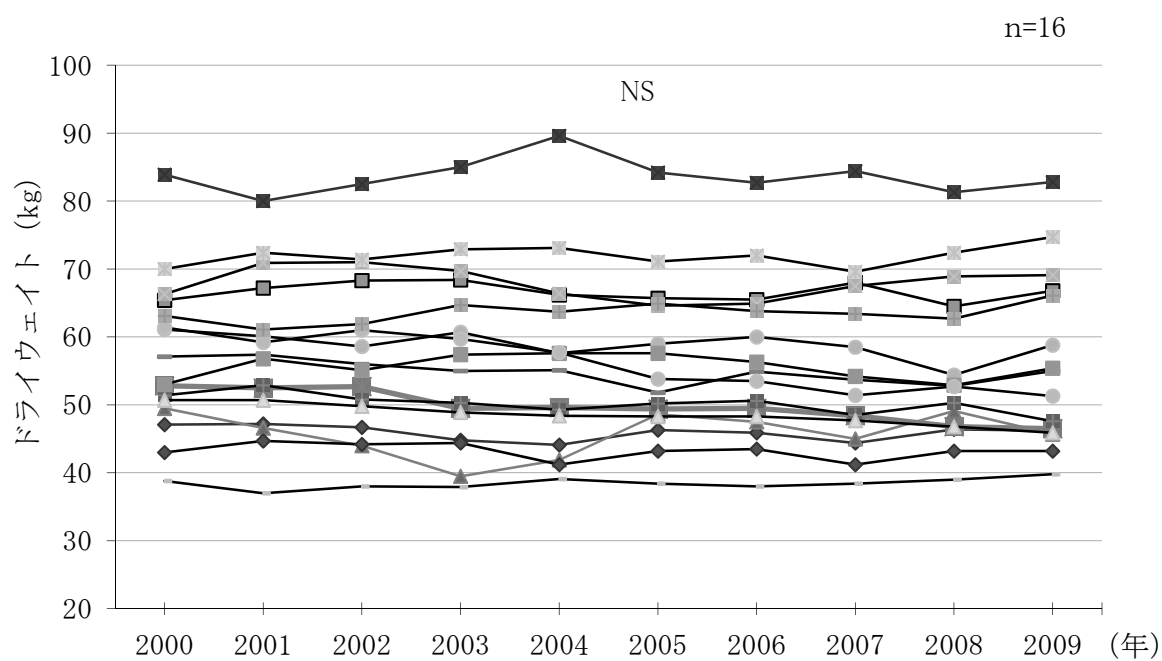


図1 ドライウェイトの推移

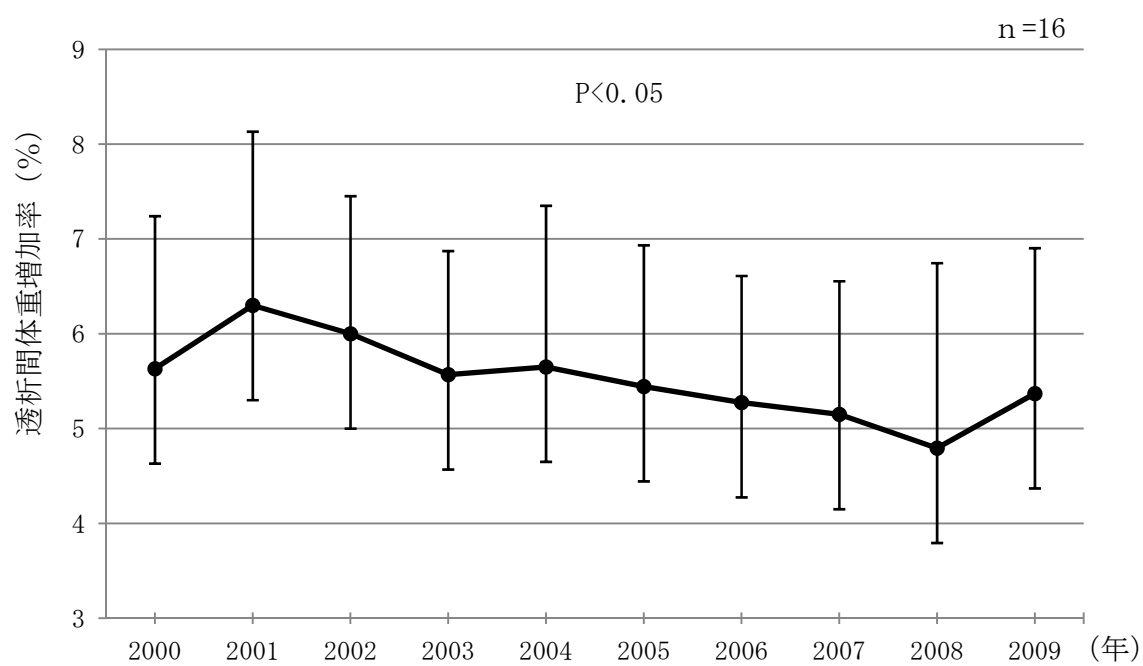


図2 透析間体重増加率の推移

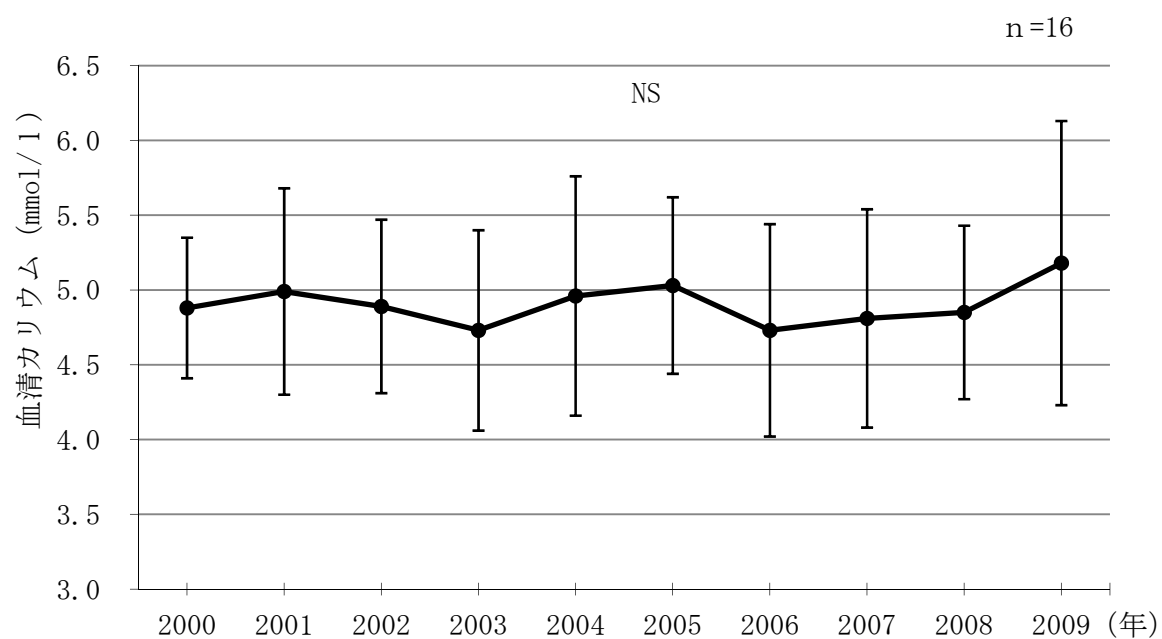


図3 血清カリウムの推移

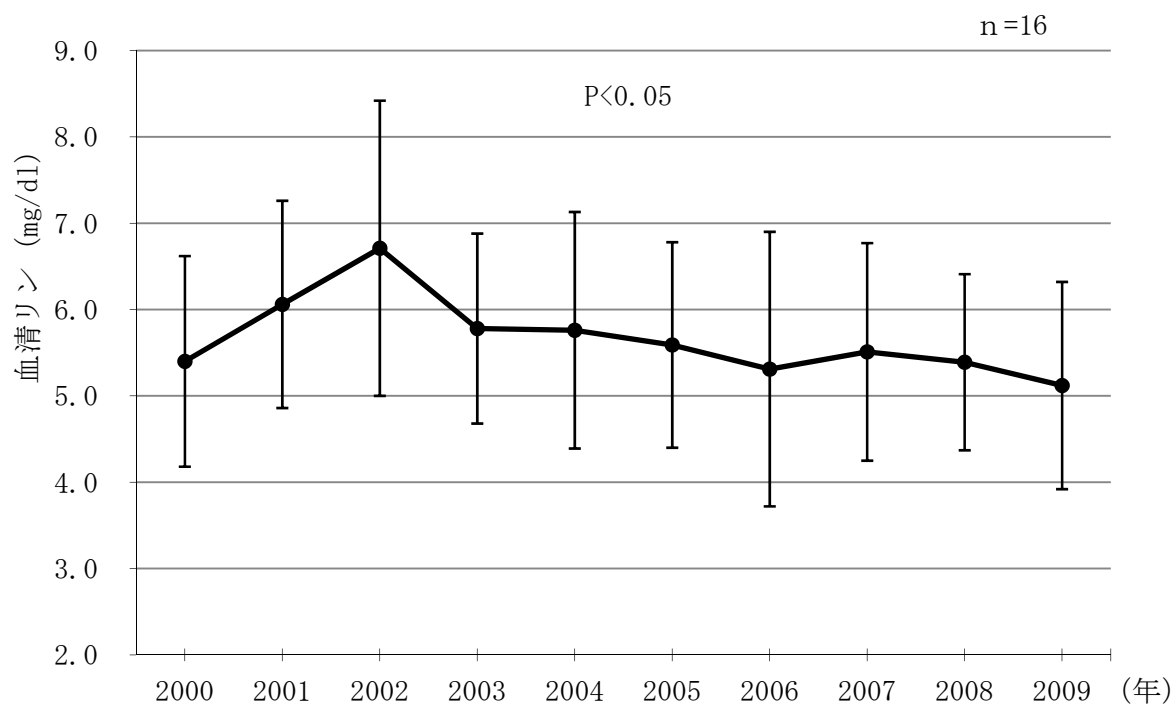


図4 血清リンの推移

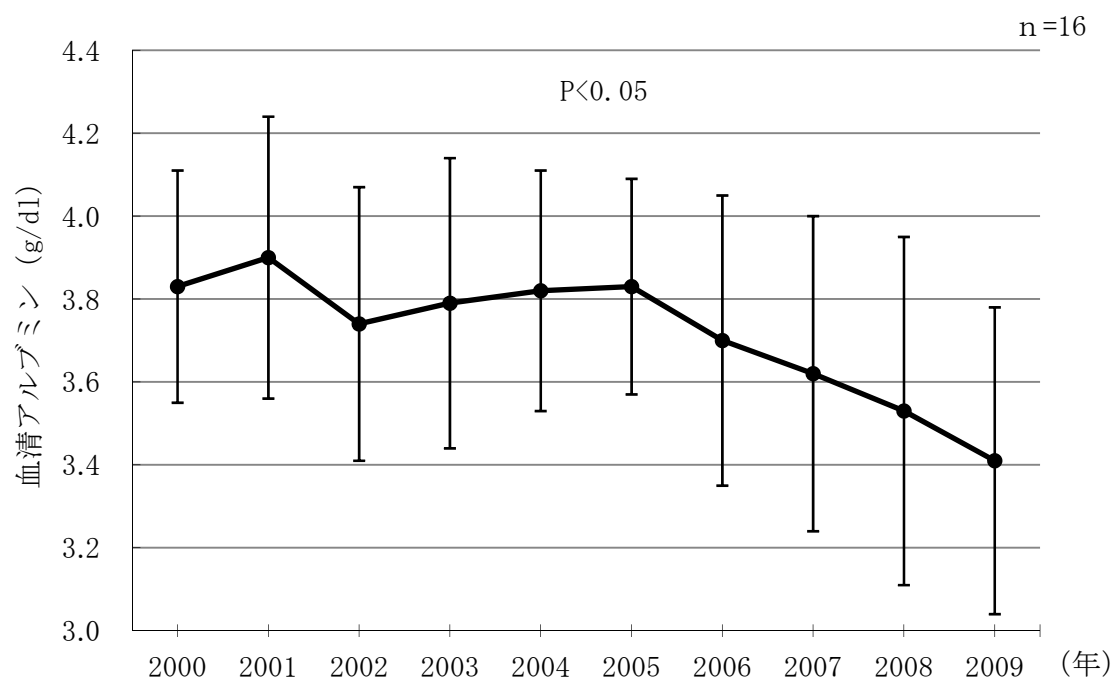


図 5 血清アルブミンの推移

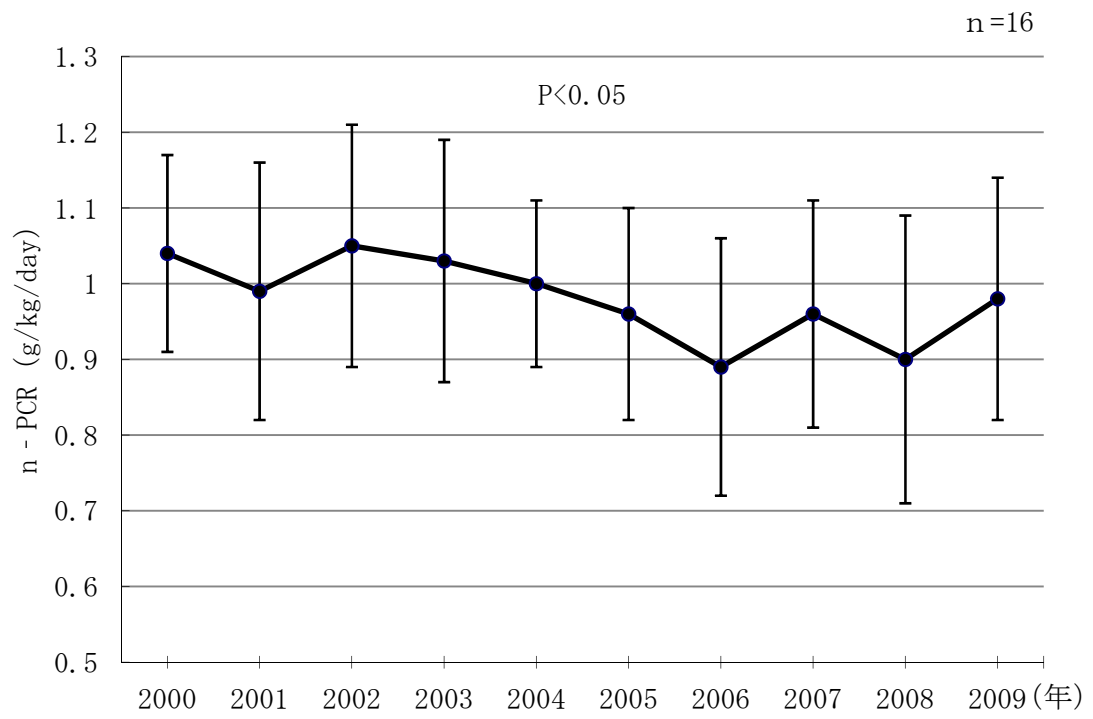


図6 n - PCRの推移



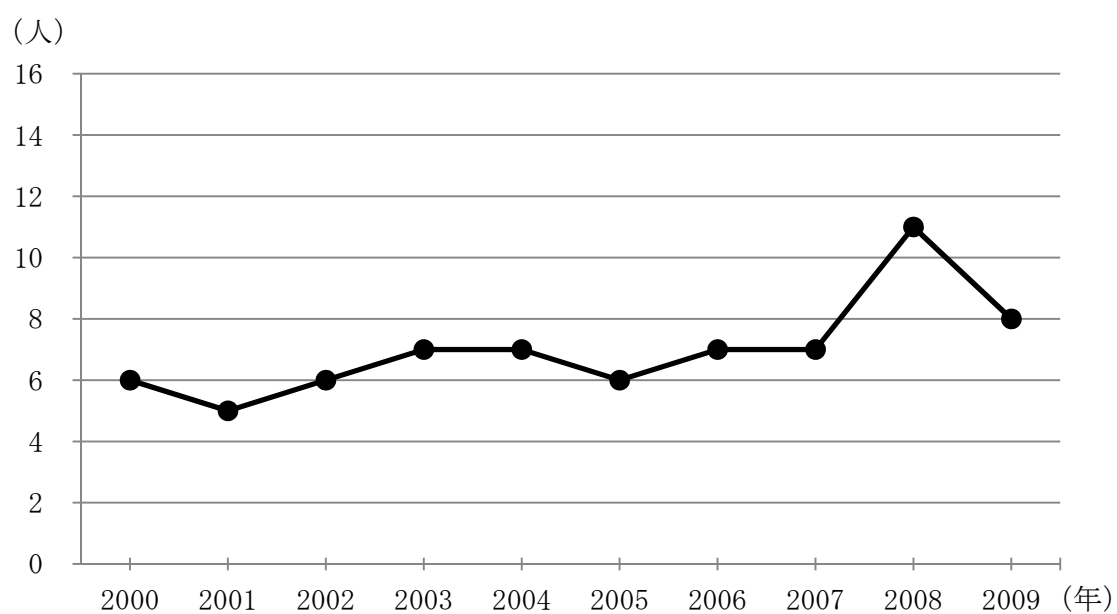


図7 目標達成者の推移（透析間体重増加率）

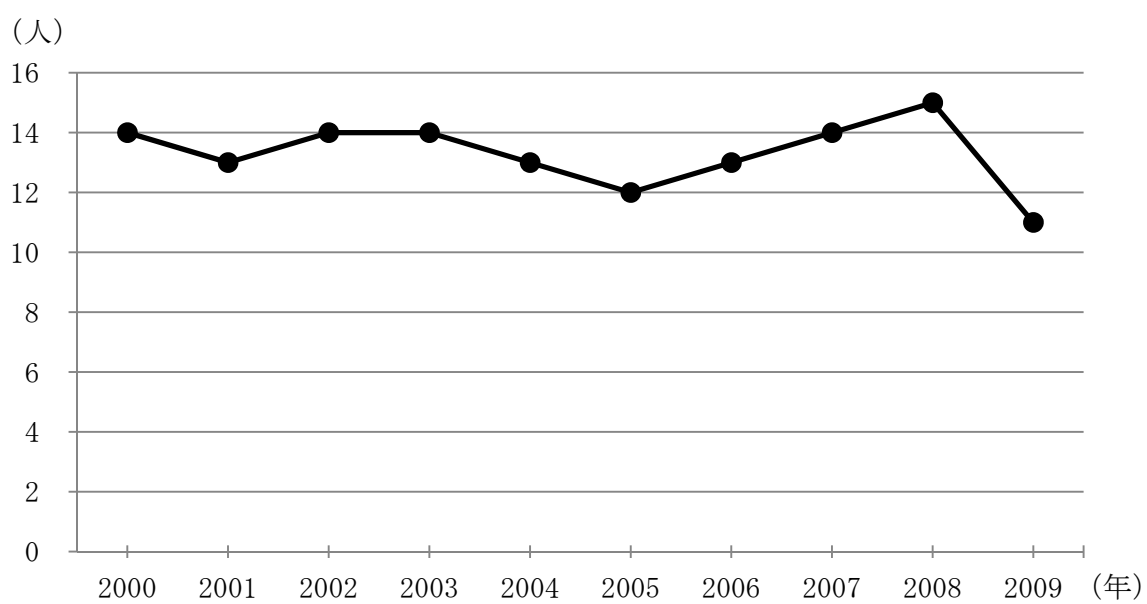


図8 目標達成者の推移（血清カリウム）

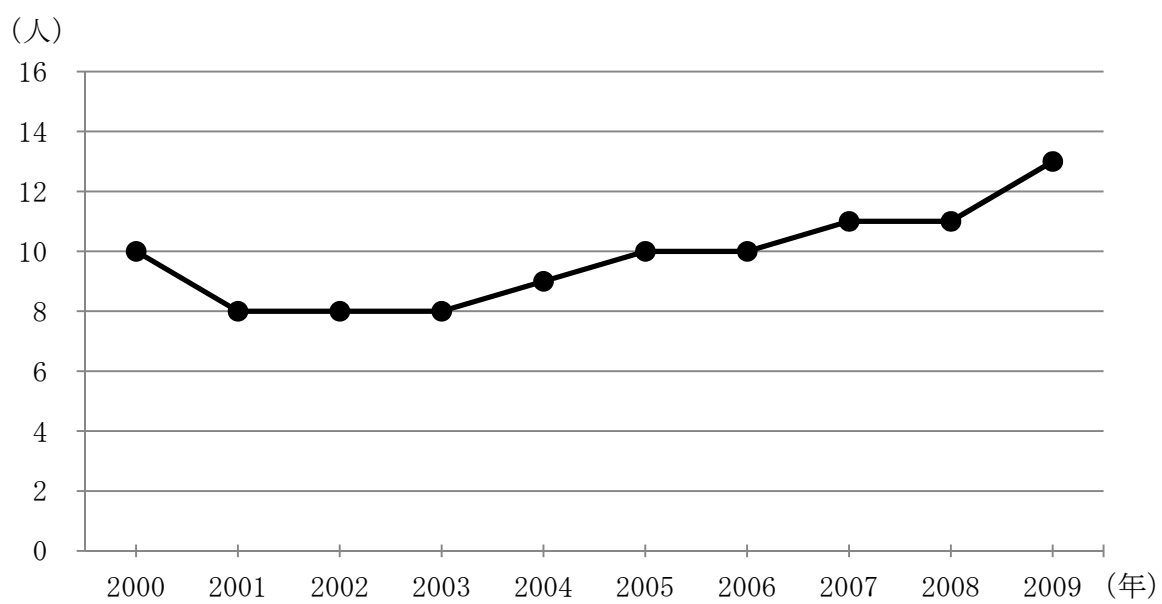


図9 目標達成者の推移（血清リン）

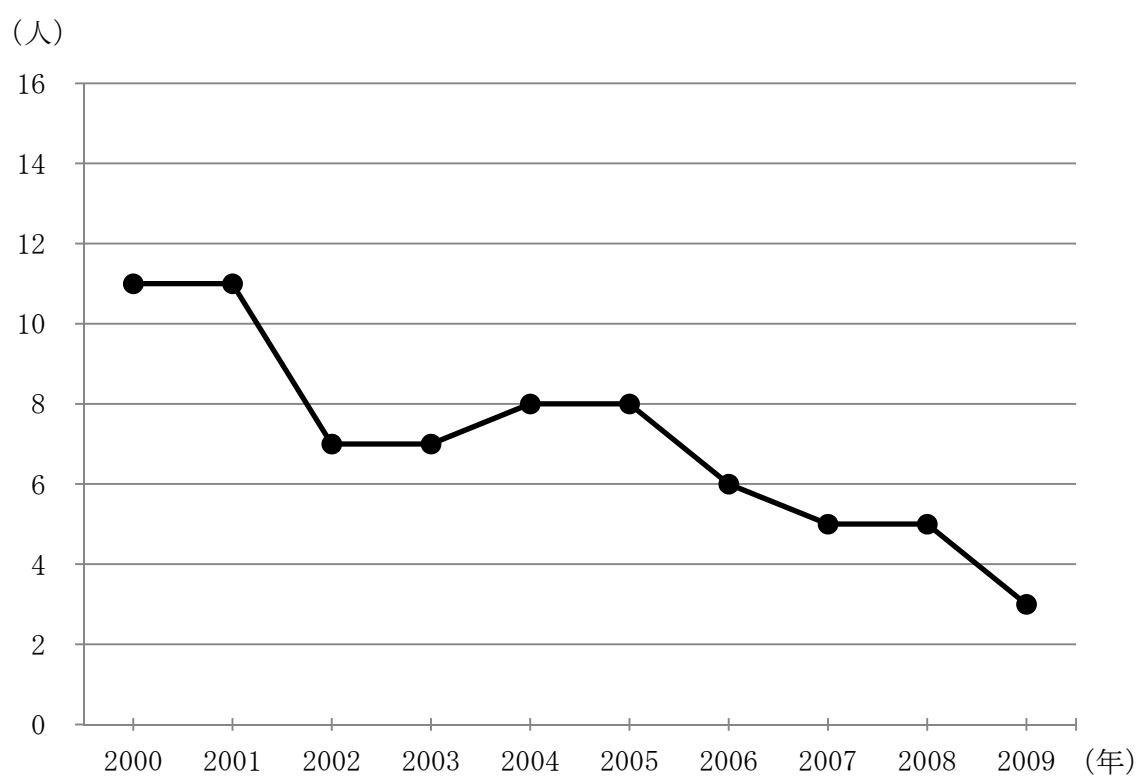


図10 目標達成者の推移（血清アルブミン）

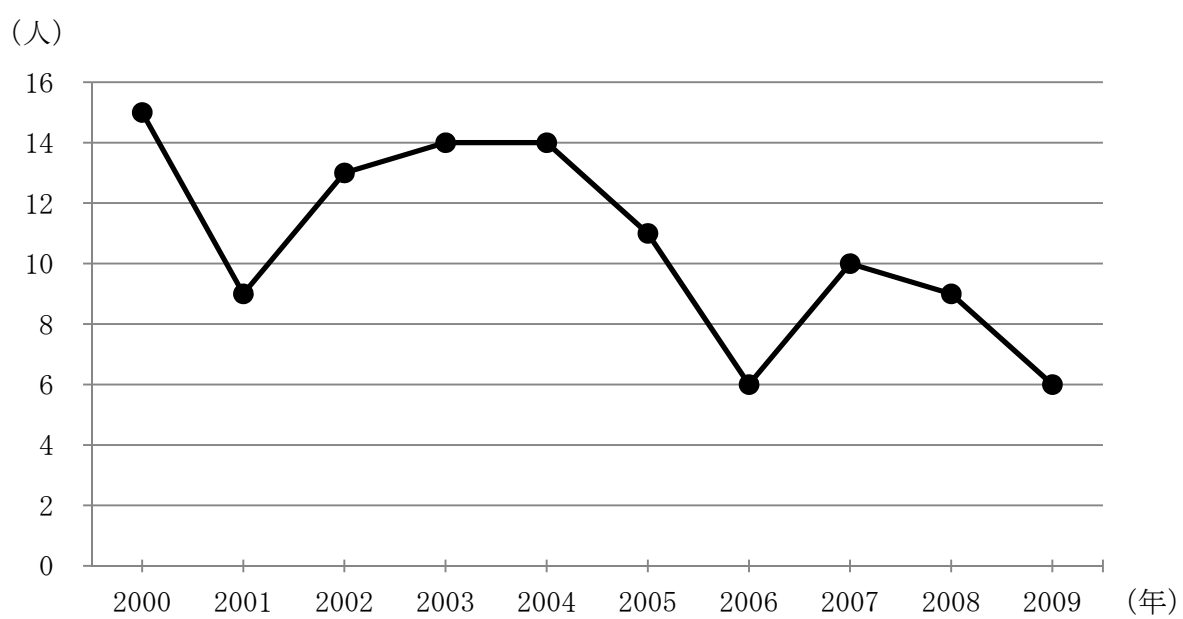


図11 目標達成者の推移(n-PCR)

表 1 対象患者プロフィール

年齢	39～70 才(平均 53.4 才)	
性別	男 7 名：女 9 名	
透析歴	5～25 年(平均 11.5 年)	
BMI	$20.6 \pm 3.0 \text{ kg/m}^2$	
透析間体重増加率	$5.6 \pm 1.6 (\%)$	
血清アルブミン	$3.8 \pm 0.3 (\text{g/dl})$	
血清カリウム	$4.9 \pm 0.5 (\text{mmol/l})$	
血清リン	$5.4 \pm 1.2 (\text{mg/dl})$	
n-PCR	$1.0 \pm 0.1 (\text{g/kg/day})$	
原疾患	慢性糸球体腎炎	11 名
	ループス腎炎	1 名
	間質性腎炎	1 名
	閉塞性尿路障害	1 名
	不詳	2 名

表2 食生活に関する問診内容

高カリウム血症時の食事指導のポイント
<ul style="list-style-type: none"> <li>・野菜イモ類は茹でこぼしているか</li> <li>・生の果物を多く食べていないか</li> <li>・ピーナッツやアーモンドなどを多く食べていないか</li> <li>・ドライフルーツ、干し柿、干しいも（かんそう芋）を好んで食べていないか</li> </ul>
高リン血症時の食事指導のポイント
<ul style="list-style-type: none"> <li>・たんぱく質の摂取量が多くないか</li> <li>・リン含有量の多い食品の取りすぎはないか</li> <li>・加工食品の摂りすぎはないか</li> <li>・薬は決められた時間にのんでいるか</li> </ul>
透析間体重増加（塩分・水分管理）に対する食事指導のポイント
<ul style="list-style-type: none"> <li>・漬物・インスタント食品などの食べ過ぎはないか</li> <li>・外食の頻度は多くなっていないか</li> <li>・麺類を好んで食べていないか</li> <li>・加工食品を多く食べていないか</li> </ul>

表3 血清アルブミンの変化に対する影響因子の検索

	標準化係数	有意確率
体重増加率	0.784	0.075
血清カリウム	0.825	0.013
血清リン	-1.091	0.033

R<sup>2</sup>=0.426    P=0.074

独立変数：透析歴・性別・年齢・n-PCR

従属変数：血清アルブミンの変化率



### 第3章

慢性透析患者の塩味認識閾値に関する横断調査と微量必須ミネラル飲料の摂取が4基本味の認識閾値に及ぼす影響に関する介入調査

平成 22 年度の国民健康・栄養調査<sup>34)</sup>によると日本人の亜鉛摂取量は男女総数では 7.9 mg であり、日本人の食事摂取基準<sup>35)</sup>における 30 歳以上 70 歳未満の推定平均必要量（男性 10 mg、女性 8mg）と比較しても低い値である。一方、透析患者の場合は、食事制限によるたんぱく質やビタミン類の摂取量の減少<sup>22, 36)</sup>や、透析施行による食欲低下からの食事量の減少に伴い亜鉛摂取量が不足していると推測されている<sup>24)</sup>。亜鉛不足は細胞のたんぱく質合成を低下させ、味細胞のターンオーバーの遅延や味物質に対する感受性の低下を誘発するために味覚障害をもたらすとされている<sup>25)</sup>。Henkin と Bradley<sup>37)</sup>は、亜鉛欠乏が味覚障害と密接な関連があることを報告している。味覚障害は味覚機能が低下、消失あるいは過敏になって本来の味覚が感じられない状態と定義<sup>38)</sup>されており、種々の原因があげられている<sup>39, 40)</sup>が、味覚障害の半数以上は亜鉛欠乏が関与しているものと推測されている<sup>41)</sup>。

また、糖質、脂質、及びたんぱく質の代謝に重要な役割を果たしているビタミン類が不足すると、味細胞のような活発にたんぱく質合成を行っている細胞から障害を受けることが報告されている<sup>42)</sup>。さらに、味細胞は他の細胞と共に味蕾を形成しているが、透析施行により味蕾が減少すると報告されている<sup>43)</sup>。味物質に対する味細胞の反応が味覚として認識されるが、味覚のうち甘味、苦味、及びうま味は、味細胞にある細胞膜微絨毛で相当する味覚物質が受容されて生じ、塩味と酸味はナトリウム (Na) イオンと水素イオンが味細胞のイオンチャンネルを通過することで生じるとされている<sup>25)</sup>。したがっ

て、透析施行による電解質の交換や水分の除去は、味細胞のイオンチャンネルに影響を及ぼし、塩味や酸味の認識に影響を及ぼす可能性が考えられる。

透析患者 22 名を 2 群に分けて行ったダブル・ブラインドでの亜鉛の投与実験では、亜鉛投与群で血清亜鉛濃度の有意な上昇と共に塩味、甘味、及び苦味の検出と認識が改善したことが報告されている<sup>44)</sup>。また、味覚障害患者に対して必須微量ミネラルの欠乏を補う目的で微量ミネラル補給飲料（テゾン、テルモ株式会社、東京）を 3 ヶ月間にわたり摂取させた場合に、血清亜鉛濃度が上昇したことが報告されている<sup>45, 46)</sup>。テゾンは栄養補助食品として市販されており、処方箋の必要なく購入できる飲料であるが、透析患者に対してテゾンを摂取させて味覚障害を改善する効果を検証した研究はみられない。

透析患者の生活の質（Quality of Life (QOL)）を向上させることを最終的な目標とし、本研究においては透析患者の味覚障害と血清亜鉛濃度の現状を横断的に把握することを目的に調査 1 を行った。さらに、普段の食生活にアドオンしたテゾンの摂取により亜鉛とビタミン類の摂取量を増加させることで味覚障害を改善させることが可能であるかを目的として介入研究（調査 2）を行った。

## 方 法

### 1. 被験者と調査期間

本研究では某医療施設に通院する透析患者を対象として 2 つの調査研究を行った。調

調査1では、透析患者77名を調査の対象者とし、インフォームドコンセントを行って承諾を得た65名（男性38名、女性27名）を被験者とした。しかしながら、2名の被験者で血清亜鉛濃度の測定が行えなかったために、本調査では被験者63名について検討を行った。

調査2では、調査1に協力した被験者に調査2に関するインフォームドコンセントを行い承諾が得られた19名（男性15名、女性4名）を被験者とし、ランダムに2群に分けて1群にテゾンを2ヶ月間摂取させた。

この2つの調査は共に著者らの所属機関の倫理委員会の承認を受けており、被験者より文書による承諾を得てから調査研究を実施した。調査1の調査期間は2004年11月、調査2の調査期間は2005年4月から6月であった。

## 2. 調査1

### 2-1. 被験者特性と調査手順

本調査では全ての検査項目が測定できた被験者63名（男性37名、女性26名）について検討を行った。被験者の特性として、年齢は平均60.0歳（25歳～82歳）、透析歴は平均10.2年（0.2年から31.6年）であり、糖尿病性腎症患者は11名、非糖尿病性腎症患者は52名であった。採血（5mL）は、前回の透析終了時と塩味認識閾値の測定と同日の透析開始時（透析を行う直前）の2回、仰臥位安静で前腕肘部静脈より行った。

また、塩味認識閾値の測定は、食事による影響を考慮し、透析施行開始後2時間以降の透析中にベッドサイドで実施した。

## 2-2. 塩味認識閾値の測定及び群分け

塩味認識閾値の測定は、食塩含浸濾紙（ソルセイブ、東洋濾紙株式会社、東京）を用いて行った。ソルセイブは、食塩水を濾紙に含浸させて乾燥させた試験紙で、食塩含有量が0, 0.6, 0.8, 1.0, 1.2, 1.4, 及び1.6 mg/cm<sup>2</sup>の7段階になっている。測定方法は、食塩含有量の低い濾紙から順番に被験者の舌尖中央に乗せて行き、塩味として認識した濾紙の食塩含有量を塩味認識閾値とした<sup>47)</sup>。また、被験者への負担軽減や塩味が口中に残ることから測定は1回のみとし、測定を繰り返しての塩味認識閾値の確認は行わなかった。

調査1においては、被験者を得られた塩味認識閾値を基にして塩味認識閾値が0.6～0.8 mg/cm<sup>2</sup>を正常群及び1.0～1.6 mg/cm<sup>2</sup>を高値群、さらに1.6 mg/cm<sup>2</sup>でも塩味を感じなかった被験者を測定不能群として3群に分けた。

## 2-3. 血清亜鉛濃度、血清Na濃度、及び血清尿素窒素（BUN）の測定

血清亜鉛濃度は原子吸光分析法にて、血清Na濃度はイオン選択性電極法にて、血清尿素窒素はウレアーゼ-グルタミン酸脱水素酵素（GLDH）法にて分析した。血清亜

鉛濃度の測定は、塩味認識閾値の測定と同日の透析開始時（透析を行う直前）に採血した検体の1回だけとした。

#### 2-4. 透析間体重増加率の算出

透析患者においても食塩を摂取した場合には体液の恒常性を維持するために水分摂取量の増加を引き起こすが、透析患者ではNaの排泄が十分にできないために摂取した水は体外に排出されず体重が増加することが知られている<sup>48)</sup>。そこで、食塩摂取量の指標として透析間体重増加率を求めた。透析間体重増加率は、式1に示したように今回の透析開始前の体重（BW<sub>2</sub> (kg)）から前回の透析終了時の体重（BW<sub>1</sub> (kg)）を減じ、その差を前回の透析終了時の体重で除して百分率とした。

$$\text{透析間体重増加率 (\%)} = (\text{BW}_2 - \text{BW}_1) / \text{BW}_1 * 100 \quad \dots\dots\dots \text{(式 1)}$$

#### 2-5. 1日当りの推定食塩摂取量の算出

透析患者では食塩摂取量を透析間体重増加量と血清Na濃度、さらに透析後の体水分量の推定値を用いて推定することが可能である<sup>49)</sup>。1日当りの推定食塩摂取量は、男女別に透析後の体水分量の推定値を推定式（式2と式3）より求め、前回の透析終了時の体重（BW<sub>1</sub>）と血清Na濃度（Ce (mEq/L)）、今回の透析を行う直前の体重（BW<sub>2</sub>）と血清Na濃度（Cs (mEq/L)）、及び透析間隔の日数（Ti (days)）を使用して推定式（式4）に

基づいて算出した<sup>49)</sup>。

透析後の体水分量の推定値 ( $V_w$  (L/kg))<sup>49)</sup>

男性： $V_w = (2.447 - 0.09516 * Y + 0.1074 * H + 0.3362 * BW_1) / BW_1 \cdots$  (式2)

女性： $V_w = (-2.097 + 0.1069 * H + 0.2466 * BW_1) / BW_1 \cdots \cdots \cdots$  (式3)

ここで、 $Y$  は年齢 (Ages) 及び  $H$  は身長 (cm) である。

透析間の体重増加は全て体水分量の増加によると仮定し、比重を1とした。

推定食塩摂取量 (g/kg/day) =

$[ \{ V_w * BW_1 + (BW_2 - BW_1) \} * Cs - V_w * BW_1 * Ce ] / (Ti * 17 * BW_1) + 0.04 \cdots \cdots$  (式4)

ここで、式4の定数17はNa濃度 (mEq/L) から食塩濃度 (g/L) への変換係数であり、

定数0.04は定時採血時その他のルートから失われる塩分量 (g/kg/day) である。

## 2-6. 標準化たんぱく異化率 (normalized protein catabolic rate (n-PCR)) の算出

本調査では食事摂取量に関する測定を実施していない。そこで、食事摂取量を推定する目的でたんぱく質摂取量の指標として用いられる n-PCR<sup>50)</sup> を検討した。1日の体重1kg当たりの n-PCR (g/kg/day) は、1日当たりの尿素産生速度の推定値 ( $G$  (尿素窒素 g/day)) と水分管理を行う上で目標となるドライウェイト ( $DW$  (kg))<sup>50)</sup> を用いて推定することが可能である<sup>51)</sup>。厳密には n-PCR を求める計算式には  $DW$  が必要であるが、本調査の被験者は水分管理が十分に行われていると考えられるので、前回の

透析終了時体重 ( $BW_1$ ) を DW と等価として算出した。

尿素産生速度 ( $G$ ) は、前回の透析終了時の体液量 ( $V_1$  (L)) と血清尿素窒素 ( $BUN_1$  (mg/dL)), 今回の透析を行う直前の体液量 ( $V_2$  (L)) と血清尿素窒素 ( $BUN_2$  (mg/dL)), 及び透析間隔の日数 ( $Ti$  (days)) を用いて推定式<sup>51)</sup> (式5) より求めた。

$$G \text{ (g/day)} = (BUN_2 * V_2 / 10 - BUN_1 * V_1 / 10) / 1000 / Ti \quad \dots\dots \text{(式5)}$$

式5の体液量  $V_1$  と  $V_2$  は下記の式で求めた。

$$V_1 = BW_1 - (1 - k) \times BW_1$$

$$V_2 = BW_2 - (1 - k) \times BW_1$$

ここで、 $k$  は体液量係数であり、標準とされる0.6を用いた<sup>51)</sup>。

1日当たりの尿素産生速度の推定値 ( $G$  (尿素窒素 g/day)) と 1日当たりのPCR (g/day) の間には、式6が成り立つ<sup>51)</sup>。

$$G = 0.154 \times PCR - 1.7 \quad \dots\dots\dots \text{(式6)}$$

式6に前回の透析終了時体重 ( $BW_1$ ) を加味して1日の体重1kg当たりのn-PCR (g/kg/day) を式7より求めた。

$$n\text{-PCR (g/kg/day)} = (G + 1.18) \times 9.35 / BW_1 \quad \dots\dots\dots \text{(式7)}$$

### 3. 調査2

#### 3-1. 群分けと被験者特性



被験者 19 名（男性 15 名，女性 4 名）をランダムに 2 群に分け，一方はテゾン摂取群（9 名），他方はテゾンを摂取しない対照群（10 名）とした。テゾン摂取群と対照群の摂取前における被験者特性を表 1 に示した。テゾン摂取群の平均年齢は 55.6 歳（36 歳～72 歳），透析歴は平均 9.8 年（0.6 年～21.9 年），及び糖尿病性腎症患者は 1 名であった。対照群の平均年齢は 59.9 歳（47 歳～81 歳），透析歴は平均 10.3 年（0.5 年～14.3 年），及び糖尿病性腎症患者は 2 名であった。

テゾン摂取群には，水分制限を考慮して毎日 1 本（100 mL）のテゾンを 2 ヶ月間摂取させた。テゾン 1 本（100 mL）のエネルギー量は 15kcal，6 種類の無機質（鉄 1.0 mg，銅 0.6 mg，亜鉛 4.0 mg，マンガン 1.3 mg，セレン 20  $\mu$ g，及びクロム 10  $\mu$ g）と 8 種類のビタミン類（ビタミン B<sub>1</sub> 0.37 mg，B<sub>2</sub> 0.40 mg，B<sub>6</sub> 0.53 mg，B<sub>12</sub> 0.80  $\mu$ g，ナイアシン 5.33 mg，パントテン酸 1.67 mg，葉酸 67  $\mu$ g，及びビタミン C 33 mg）を含有し，テゾン 1 本でこれらの無機質とビタミン類の 1 日の推定平均必要量<sup>33)</sup>の 3 分の 1 が摂取できる。

### 3-2. 味覚定性定量検査

テゾン摂取期間（2 ヶ月間）の前後で濾紙ディスク法（テーストディスク，三和化学研究所 名古屋）により，味覚神経支配領域の中の鼓索神経支配領域にてうま味を除く 4 基本味（甘味，塩味，酸味，及び苦味）別に味覚定性定量検査をそれぞれ 6 枚のテー

ストディスクを用いて行った。測定部位を鼓索神経支配領域で行った理由は、この領域では電気味覚検査法<sup>44)</sup>と本研究で行った濾紙ディスク法での正確度が高いことや<sup>52)</sup>、嘔吐反射を誘発しにくい領域であり<sup>52)</sup>、被験者への負担が少ないことである。検査は、甘味、塩味、及び酸味についてはランダムに行い、他の基本味に移る際は精製水でうがいし、他の基本味への影響が大きい苦味は最後に行った。検査は、テストディスクの使用方法<sup>53)</sup>に準拠し、各基本味の含有量が少ないディスクから順に含有量が多いディスクに変えて行った。さらに、1回目の苦味の影響が出ないようにうがいをした後に、苦味を除く3基本味の検査の順番を変えて再度行い、2回連続で正解に当該の基本味を回答したテストディスクの含有量をその基本味の味覚を認識する閾値（認識閾値）とした。

4 基本味の認識閾値の結果を、テストディスクの使用方法<sup>53)</sup>に準拠し、各基本味についてテストディスクのNo. 1～No. 3を正常、No. 4以上を異常として分類した。また、摂取期間（2ヶ月間）後の4基本味の認識閾値の変動を認識閾値（テストディスクのNo）が下がった場合を改善、変化がない場合を不変、及び上がった場合を悪化として分類した。

### 3-3. 血清亜鉛濃度と血清銅濃度の測定

血清亜鉛濃度と血清銅濃度は、テゾン摂取群及び対照群についてテゾンの摂取期間（2

ヶ月間)の前後において、仰臥位安静で前腕肘部静脈より 5mL を透析開始時に採血し、原子吸光分析法で分析した。得られた結果より血清銅濃度/血清亜鉛濃度比が 1.5 以上は潜在性の亜鉛欠乏とした<sup>39)</sup>。

#### 4. 統計解析

調査1では、塩味認識閾値が 0.6~0.8 mg/cm<sup>2</sup>を正常群、1.0~1.6 mg/cm<sup>2</sup>を高値群、及び 1.6 mg/cm<sup>2</sup>でも塩味を感じなかった被験者を測定不能群として3群に分けた。3群間における血清亜鉛濃度の分布の差については $\chi^2$ 二乗検定を行った。また、3群間における血清亜鉛濃度、透析間体重増加率、及び推定食塩摂取量について一元配置分散分析(ANOVA)を行い、群間に有意差が認められた場合はTukeyの方法で多重比較(post hoc)検定を行った。

調査2では、摂取期間前のテゾン摂取群と対照群における4基本味の認識閾値を正常と異常の2分類に分けて $\chi^2$ 二乗検定を行った。さらに、摂取期間後の4基本味の認識閾値の変化を改善、不変、及び悪化に3分類して $\chi^2$ 二乗検定を行った。テゾンの摂取期間の前後で測定した各群の血清亜鉛濃度、血清銅濃度、及び血清銅濃度/血清亜鉛濃度比の比較は対応のあるt検定で行った。摂取期間の前後でのテゾン摂取群と対照群の2群間の年齢、透析歴、血清亜鉛濃度、血清銅濃度、及び血清銅濃度/血清亜鉛濃度比の平均値の差の検定は対応のないt検定で行った。

なお、調査1と調査2共に危険率5%未満を有意とした。

## 結 果

### 1. 調査1

#### 1-1. 塩味認識閾値で分けた3群別の血清亜鉛濃度の比較

図1に塩味認識閾値で正常群(34名)、高値群(13名)、及び測定不能群(16名)の3群に分けて各群別に各血清亜鉛濃度に占める人数の割合を示した。全ての被験者の血清亜鉛濃度は健常者の基準下限値として提言されている  $80 \mu\text{g/dL}$  未満<sup>54, 55)</sup>であり、3群共に  $55 \sim 60 \mu\text{g/dL}$  の被験者の分布が最も多かった(図1)。また、血清亜鉛濃度の分布について3群で $\chi^2$ 乗検定を行ったが、有意差はなかった。

さらに、血清亜鉛濃度の各群の平均値をみると高値群( $57.7 \mu\text{g/dL}$ )では正常群( $61.2 \mu\text{g/dL}$ )より6%程度低くなっているものの、3群間に著明な差は無く、一元配置分散分析で3群間に有意差はなかった(表2)。

#### 1-2. 塩味認識閾値で分けた3群別の透析間体重増加率、推定食塩摂取量、及びn-PCRの比較

表2に塩味認識閾値で正常群、高値群、及び測定不能群の3群に分けた場合の血清亜鉛濃度、推定食塩摂取量、透析間体重増加率、及びn-PCRの群毎の平均値と標準偏差

を示した。

透析間体重増加率は正常群で平均値(2.4%)が最も小さく、一元配置分散分析で3群間に有意差( $p<0.05$ )が認められた。しかし、多重比較では群間に有意差はなかった。

推定食塩摂取量は正常群で平均値(5.2 g)が最も小さく、測定不能群で平均値(7.9 g)が最も大きくなる傾向を示し、一元配置分散分析で3群間に有意差( $p<0.05$ )が認められた。また、多重比較で正常群と測定不能群の間に有意差( $p<0.05$ )が認められた。

一方、n-PCRの各群の平均値をみると高値群(0.82 g/kg/day)では正常群(0.88 g/kg/day)より7%程度低くなっているものの、3群間に著明な差は無く、一元配置分散分析で3群間に有意差はなかった。

## 2. 調査2

### 2-1. 摂取期間前のテゾン摂取群と対照群の比較

テゾン摂取群と対照群の摂取期間前における血清亜鉛濃度、血清銅濃度、及び血清銅濃度/血清亜鉛濃度比を表3に示した。摂取期間前の両群の測定項目の平均値には対応のないt検定で有意差はなかった。

テゾン摂取群と対照群の4基本味の認識閾値をテストディスクの使用方法<sup>53)</sup>に準拠して、正常(テストディスクのNo.1~No.3)と異常(テストディスクのNo.4以上)に2分割して表4に示した。摂取期間前で両群を合わせてみると異常となった被験

者は甘味では5名(26.3%)、塩味では10名(52.6%)、酸味では12名(63.2%)、及び苦味では8名(41.2%)であり、塩味と酸味において異常が50%以上存在した。また、酸味においては対照群に比較してテゾン摂取群で正常が少なく、 $\chi^2$ 乗検定で有意差( $p<0.05$ )が認められた。

## 2-2. 摂取期間の前後での両群の4基本味の認識閾値の変化

両群において摂取期間の前後で比較して各基本味の認識閾値が低下した場合を改善、変化がない場合を不変、及び上昇した場合を悪化とし、両群の被験者を3つに分類し、人数を表5に示した。

テゾン摂取群と対照群をそれぞれ3分類した場合の人数の分布(表5)について $\chi^2$ 乗検定を行ったが、各基本味の変化では酸味でのみ有意差( $p<0.05$ )が認められた。また、4基本味の認識閾値の変化の3分類を合計して味覚全体での変化として検討したが、味覚全体では有意差( $p<0.001$ )が認められた。したがって、4基本味の認識閾値への影響を全体でみれば、テゾン摂取群では改善が増加し、悪化が減少したことが明らかとなった。

## 2-3. 摂取期間の前後での両群の血清亜鉛濃度、血清銅濃度、及び血清銅濃度/血清亜鉛濃度比の変化

テゾン摂取期間の前後における血清亜鉛濃度，血清銅濃度，及び血清銅濃度/血清亜鉛濃度比，さらに摂取期間前後での血清亜鉛濃度と血清銅濃度の変化率の比較を表3に合わせ示した。テゾン摂取群と対照群の血清亜鉛濃度及び血清銅濃度は，両群共に摂取期間前後ではほぼ同水準であり，摂取期間前後での対応のあるt検定で両群共に有意差はなかった。さらに，テゾン摂取群では血清銅濃度/血清亜鉛濃度比が摂取期間後に6%程度上昇したが，両群共に摂取期間前後での対応のあるt検定で有意差はなかった。また，対応のないt検定で摂取期間後の両群間の血清亜鉛濃度，血清銅濃度，及び血清銅濃度/血清亜鉛濃度比に摂取期間前と同様に両群間で有意差はなく，摂取期間前後での血清亜鉛濃度，血清銅濃度，及び血清銅濃度/血清亜鉛濃度比の変化率にも両群間で有意差はなかった。

また，テゾン摂取群においては潜在性の亜鉛欠乏に摂取期間の前後で同一の被験者4名が該当した。一方，対照群においては摂取期間後に摂取前の4名から1名が外れたが，新たに2名が該当し，潜在性の亜鉛欠乏は摂取期間後に計5名となった。

## 考 察

### 調査1

献立を作成するうえで甘味や酸味の味付けに影響しない料理の適正塩分濃度は0.6～0.8%とされている<sup>56)</sup>。本調査においては乾燥した濾紙を口に含んで塩味として認識で

きる食塩含有量（認識閾値）を調べたが、実生活では料理は口全体で湿った状況で味わうものであり、認識できる塩味の濃度は本調査の結果と異なる可能性が考えられる。本調査で使用したソルセイブは市販品であり、食塩含有量（mg/cm<sup>2</sup>）を濃度に置き換えるための製造方法や濾紙の保水量等のデータが開示されていない。ソルセイブ開発の基となったと思われる丸山らの報告<sup>47, 57)</sup>によれば、濾紙の指示濃度(%)と食塩含有量(mg/cm<sup>2</sup>)は異なっているが、指示濃度 0.8%は食塩含有量 0.8mg/cm<sup>2</sup>に近いことが示されている<sup>57)</sup>。したがって、正常群を塩味認識閾値が 0.6~0.8mg/cm<sup>2</sup>としたことは妥当であろうと考えられる。また、丸山らは濾紙指示濃度の最大値である 1.6%濾紙での識別不能者の存在率を 1.8%と仮定している<sup>57)</sup>。しかしながら、本調査で使用したソルセイブの最大食塩含有量である 1.6 mg/cm<sup>2</sup>でも塩味を認識できなかった被験者が 16 名 (25%) も存在したことから透析患者においては味覚障害が頻発していることが示唆される。

血清亜鉛濃度には現在のところ公式な基準値はないが、SRL 総合検査レファレンス/総合検査案内<sup>58)</sup>では 65~110 μg/dL が正常域（基準値）として用いられている。しかし、この基準値は 1980 年代に正常成人を測定して得られたものと報告<sup>55)</sup>されており、味覚異常を訴える患者の血清亜鉛値が 80 μg/dL 以下が多いことから倉澤らは健常者の血清亜鉛濃度の下限値の設定を 80 μg/dL とすべきであると報告している<sup>54, 55)</sup>。調査 1 におけるすべての被験者の血清亜鉛濃度は倉澤らが提案している基準値<sup>55)</sup>より下回り、55~60 μg/dL の被験者の分布が最も多かった。血清亜鉛濃度が 55~60 μg/dL の



被験者は亜鉛欠乏症の疑いもあると倉澤らは指摘している<sup>55)</sup>。

血清亜鉛濃度が低い者では味覚に異常が生じ、塩味認識閾値が高値となるのではないかと仮定し、塩味認識閾値で分けた3群間に有意差が出ることを期待した。しかし、正常群、高値群、及び測定不能群の血清亜鉛濃度に3群間で有意差はみられなかった。一方、亜鉛の投与により味覚障害の回復が報告<sup>25)</sup>されており、本調査では3群間に有意差はなかったものの正常群は他群と比較して血清亜鉛濃度が高値となる傾向を示しており、血清亜鉛濃度を上昇させることで塩味認識閾値の改善が期待できるのではないかと考えられる。

また、塩味認識閾値の高値群と測定不能群では正常群より推定食塩摂取量が多くなる傾向がみられ、塩味認識閾値の正常群と測定不能群の間に有意差 ( $p < 0.05$ ) が認められた (表2)。したがって、塩味を感じない、またはかなり高濃度でも塩味を感じにくくなることで、調味料の使用による味の変化が判らずに調味料を過剰に使用し、濃い味付けとなることで食塩摂取量を増加させたことが推測される。しかしながら、日本人の食事においてはエネルギー摂取量が食塩摂取量に影響するとの報告があり<sup>59)</sup>、濃い味付けでなくとも食事の摂取量が多くなれば、食塩摂取量が増加する可能性も考えられる。そこで、本調査では食事摂取量を推定する目的でたんぱく質摂取量の指標として用いられる n-PCR を検討したが、正常群と測定不能群の n-PCR には有意差がなかった (表2)。したがって、本調査において認められた正常群より高値群と測定不能群の推定食塩摂取

量が多くなる傾向は、食事摂取量の増加によるものではなく、食事の味付けが濃くなっているためと考えられる。

透析間体重増加率については、日本透析医学会統計調査委員会が透析間の体重増加率が4～6%を越えて大きくなると死亡のリスクが増大すると報告しており<sup>60)</sup>、中2日の透析の場合は5%を増加率の目標とすることが多い。今回の被験者は平均値が最も高い高値群でも3.0%であり、体重増加率からみて良好に維持されていると考えられる(表2)。透析間体重増加率には一元配置分散分析で3群間に有意差( $p < 0.05$ )が認められたが、多重比較では群間に有意差はなかった。しかし、正常群での体重増加率は一番低い傾向であり、比較的薄い濃度で塩味を感じることができるために食事の味付けを自覚でき、塩分摂取をコントロールすることができているのではないかと推測される。

一方、亜鉛欠乏以外にも唾液の減少による口腔内乾燥や味蕾の萎縮・減少による味覚障害も報告されている<sup>43)</sup>。本調査においては乾燥した濾紙を口に含んで塩味認識閾値を調べており、分泌される唾液の量が極端に少ない場合には舌にのせた濾紙が十分に湿潤しないために食塩が溶出せず、塩味を感じなかった可能性も考えられる。透析患者は水分制限を余儀なくされており、唾液の量が少ないことも報告<sup>15)</sup>されている。したがって、今後は唾液の分泌に関する自覚調査や唾液量の検査を含んだ詳細な検討が必要であると考えられる。

## 調査2

本調査では、味覚障害者に有効とされる亜鉛の補充と代謝の早い味細胞の回復に必要なビタミン類の補充が可能と考えられる微量ミネラル補給飲料（テゾン）を摂取する群と対照群の2群に分けて、2ヶ月間の介入研究を行った。

テーストディスクは基本味毎にNo. 1からNo. 6までの基本味物質の含有量が等間隔ではなく、No は順序尺度であるが各基本味についての相対評価は可能であると考えられる。そこで、No を指標として認識閾値の変化をみると、摂取期間後においてはテゾン摂取群では酸味の認識閾値が改善した被験者数が増加し、対照群との間に $\chi^2$ 二乗検定で有意差（ $p < 0.05$ ）が認められた（表 5）。しかし、酸味には摂取期間前に二群間に $\chi^2$ 二乗検定で有意差（ $p < 0.05$ ）が認められており、対照群に正常が多かったことが影響している可能性も考えられる。また、酸味と塩味の受容メカニズムは、アミロイド感受性ナトリウムチャンネルを介している点で類似しているとの報告<sup>61)</sup>があるが、テゾン摂取群では被験者の67%に塩味の改善がみられ、塩味において改善傾向がみられた。したがって、酸味や塩味の認識閾値の改善がみられたことから、イオンチャンネルの反応が活発になったことが推察される。さらに、認識閾値の変化を4基本味全体でみればテゾン摂取群では対照群より改善が増加して悪化が減少しており、 $\chi^2$ 二乗検定で有意差（ $p < 0.001$ ）が認められ、テゾンの摂取により味覚が改善したと考えられる（表 5）。

しかし、血清亜鉛濃度と血清銅濃度には変化がなかった（表 3）。青木ら<sup>45)</sup>は、症例

研究として味覚異常者に本研究と同じテゾンを1日2本で3ヶ月間摂取させ、2ヶ月目に味覚の軽度回復と血清亜鉛濃度の上昇を認めたことを報告している。本研究では1日1本で2ヶ月間の摂取であったことや被験者が日常的な食事からの亜鉛摂取量が不足していると考えられる透析患者<sup>24)</sup>であったことから、血清亜鉛濃度の上昇に至らなかったものと考えられる。透析患者では亜鉛不足が常態化していると考えられ、補給した亜鉛が必要とされる細胞へ速やかに配分され、細胞活性は比較的速やかに上昇するものの血清濃度には反映されにくいことが示唆される。また、テゾンに銅が含まれている影響も考えられるが、テゾン摂取群においても血清銅濃度/血清亜鉛濃度比が1.5以上の潜在性の亜鉛欠乏と考えられる被験者に改善は認められず、血清銅濃度/血清亜鉛濃度比の平均値にも有意の変化はなかった。したがって、本調査ではテゾンの摂取によって亜鉛欠乏の改善には至らなかったと考えられる。

本調査ではテゾン摂取により亜鉛不足が解消されて、4基本味の認識閾値が低下（改善）することを期待していた。しかし、味覚は改善したと考えられるが、血清亜鉛濃度は上昇しなかった。透析施行は微量成分である血清亜鉛濃度と血清銅濃度に影響を及ぼすことも考えられ<sup>22)</sup>、亜鉛の投与期間や投与量の検討が更に必要と考えられ、透析施行状況を考慮した統計的な解析も必要と思われる。

まとめ

本研究は、透析患者を被験者として、2つの調査研究を行った。

調査1では63名を被験者とし、塩味認識閾値の結果から3群に群分けを行い、血清亜鉛濃度、推定食塩摂取量、及び透析間体重増加率の群間の違いを検討した。調査1の結果より、血清亜鉛濃度は基準値として提案されている  $80 \mu\text{g/dL}$  より全ての被験者が下回っていた。推定食塩摂取量と透析間体重増加率には群間にANOVAで有意差が認められ、推定食塩摂取量にはpost hoc検定で正常群と測定不能群の間に有意差 ( $p < 0.05$ ) が認められた。これらの結果より、塩味を感知できない被験者ではより多くの塩分を摂取し、透析間での体重増加を引き起こすことが示唆される。

さらに、調査2として調査1の被験者に調査2に関するインフォームドコンセントを行い承認が得られた19名を微量ミネラル補給飲料(テゾン)の摂取群と対照群に分け、2ヶ月間の摂取期間の前後での4基本味の認識閾値、血清亜鉛濃度、血清銅濃度、及び血清銅濃度/血清亜鉛濃度比の変化を検討した。テゾン摂取期間の前後での4基本味の認識閾値の変化をみると、摂取群と対照群の間で酸味にのみ有意差 ( $p < 0.05$ ) が認められ、4基本味の全体での変化でも有意差 ( $p < 0.001$ ) が認められた。したがって、2ヶ月間のテゾン摂取により4基本味の認識閾値の改善が増加して悪化が減少しており、テゾンの摂取により味覚が改善したと考えられる。しかし、血清亜鉛濃度と血清銅濃度には変化がなかった。これらの結果より、2ヶ月間のテゾンの摂取は認識閾値の改善には有効である可能性が考えられる。

表1 テゾン摂取群と対照群の被験者特性

	テゾン摂取群（9名）	対照群（10名）
年齢（歳）	55.6±10.3	59.9±11.3
性別（人）	男性7：女性2	男性8：女性2
透析歴（年）	9.8±6.6	10.3±5.0
糖尿病性腎症（人）	1	2
血清亜鉛濃度（ $\mu\text{g/dL}$ ）	63.0±7.9	63.3±8.4
血清銅濃度（ $\mu\text{g/dL}$ ）	88.2±17.1	90.5±21.8
血清銅濃度/血清亜鉛 濃度比（比率）	1.43±0.37	1.45±0.73
潜在性亜鉛欠乏（人）	4	4

年齢と透析歴の数値は平均値±標準偏差（性別、糖尿病性腎症及び潜在性亜鉛欠乏の数値は人数）

潜在性亜鉛欠乏は血清銅濃度/血清亜鉛濃度比 1.5 以上とした。

検討したすべての項目に対応の無い t-検定で有意差は無かった。

表2 塩味認識閾値で分けた3群別の血清亜鉛濃度，推定食塩摂取量，透析間体重増加率，及びn-PCRの比較

	塩味認識閾値			ANOVA 群間	Post hoc		
	正常群 (1.0未満)	高値群 (1.0-1.6)	測定不能群 (1.6超)		正常 vs 高値	正常 vs 不能	高値 vs 不能
人数(人)	34	13	16	—	—	—	—
血清亜鉛濃度 ( $\mu\text{g}/\text{dL}$ )	61.2 $\pm 7.63$	57.7 $\pm 8.13$	60.0 $\pm 8.03$	ns	ns	ns	ns
透析間体重 増加率(%)	2.4 $\pm 0.79$	3.0 $\pm 0.90$	2.9 $\pm 0.85$	*	ns	ns	ns
推定食塩摂取 量(g/day)	5.2 $\pm 3.6$	7.1 $\pm 2.7$	7.9 $\pm 2.9$	*	ns	*	ns
n-PCR (g/kg/day)	0.88 $\pm 0.15$	0.82 $\pm 0.22$	0.87 $\pm 0.15$	ns	ns	ns	ns

塩味認識閾値が0.6～0.8 mg/cm<sup>2</sup>を正常群，1.0～1.6 mg/cm<sup>2</sup>を高値群，及び1.6 mg/cm<sup>2</sup>でも塩味を認識できなかった被験者を測定不能群として3群に分けた。

数値は人数または平均値±標準偏差

3群間における平均値の差の検定は一元配置分散分析(ANOVA)で行った。

ANOVAで群間に有意差が認められた場合はTukeyの方法で多重比較(post hoc)検定を行った。

有意差記号：-；not done, ns；not significant, \*；p < 0.05

表3 テゾン摂取期間の前後での血清亜鉛濃度、血清銅濃度、及び血清銅濃度/血清亜鉛濃度比

	テゾン摂取群（9名）		変化率 (%)	対照群（10名）		変化率 (%)
	摂取期間前	摂取期間後		摂取期間前	摂取期間後	
血清亜鉛濃度 ( $\mu\text{g/dL}$ )	63.0 $\pm$ 7.9	59.1 $\pm$ 7.3	94.0 $\pm$ 5.4	63.3 $\pm$ 8.4	59.1 $\pm$ 7.3	93.8 $\pm$ 9.5
血清銅濃度 ( $\mu\text{g/dL}$ )	88.2 $\pm$ 17.1	87.9 $\pm$ 18.2	99.7 $\pm$ 5.7	90.5 $\pm$ 23.6	90.1 $\pm$ 23.6	99.6 $\pm$ 9.7
血清銅濃度/血清 亜鉛濃度比(比率)	1.43 $\pm$ 0.4	1.51 $\pm$ 0.4	106.3 $\pm$ 10.6	1.55 $\pm$ 0.5	1.55 $\pm$ 0.5	100.0 $\pm$ 15.0
潜在性亜鉛 欠乏(人)	4	4	—	4	5	—

数値は平均値 $\pm$ 標準偏差または人数

潜在性亜鉛欠乏：血清銅濃度/血清亜鉛濃度比が1.5以上とした。

変化率(%)：各項目の摂取期間後の値/摂取期間前の値( $\times 100$ )

2群間での対応のないt検定で摂取期間前及び摂取期間後における全ての測定項目の平均値に有意差は無かった。

各群における摂取期間の前後での対応のあるt検定で全ての測定項目の平均値に有意差は無かった。

2群間での対応のないt検定で全ての変化率の平均値に有意差は無かった。



表4 テゾン摂取期間前における摂取群と対照群の4基本味別の認識閾値の比較

	甘 味		塩 味		酸 味		苦 味	
	摂取群	対照群	摂取群	対照群	摂取群	対照群	摂取群	対照群
正常	6	8	3	6	1	6	4	7
異常	3	2	6	4	8	4	5	3
$\chi^2$ 二乗値	0.434		1.351		4.866		1.269	
有意差	ns		ns		*		ns	

テストディスクの使用方法に準拠して、濾紙ディスクのNo. 1～No. 3 で各基本味を認識した場合を正常とし、濾紙ディスクのNo. 4 以上で認識した場合を異常とした。

数値は人数及び $\chi^2$  二乗値

有意差記号：ns; not significant, \*;  $p < 0.05$

表5 テゾン摂取群と対照群におけるテゾン摂取期間の前後における4基本味の認識閾値の変化の比較

	テゾン摂取群（9名）			対照群（10名）			摂取群 vs 対照群	
	改善	不変	悪化	改善	不変	悪化	$\chi^2$ 二乗値	有意差
甘味	4	1	4	2	5	3	3.433	ns
塩味	6	2	1	2	3	5	4.827	ns
酸味	8	1	0	3	5	2	6.906	*
苦味	5	1	3	1	5	4	5.439	ns
全体	23	5	8	8	18	14	17.519	***

各基本味の認識閾値の変動をテゾン摂取期間後に認識閾値（テーストディスクの No）が下がった場合を改善，変化がない場合を不変，及び上がった場合を悪化として両群の被験者を3つに分類した。

数値は人数及び $\chi^2$ 二乗値

有意差記号：ns; not significant, \*;  $p < 0.05$ , \*\*\*;  $p < 0.001$

(%)

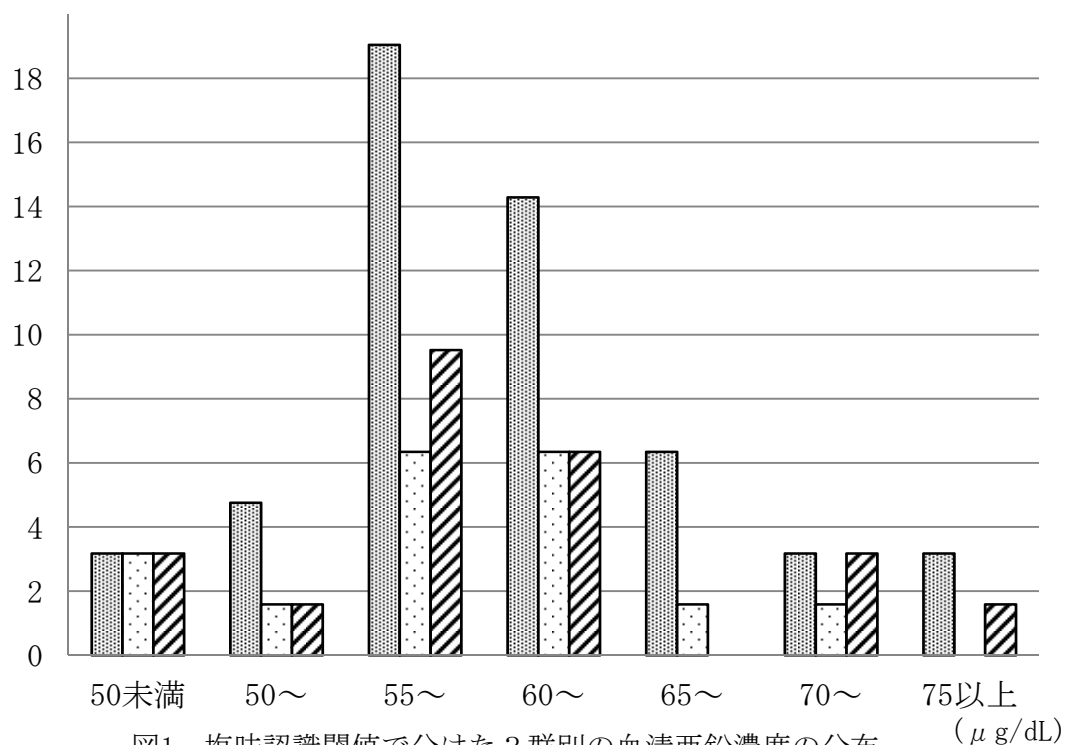


図1 塩味認識閾値で分けた3群別の血清亜鉛濃度の分布

塩味認識閾値が $0.6 \sim 0.8 \text{ mg/cm}^2$ を正常群、 $1.0 \sim 1.6 \text{ mg/cm}^2$ を高値群、及び $1.6 \text{ mg/cm}^2$ でも塩味を認識できなかった被験者を測定不能群として3群に分けた。

■ ; 正常群 (34人) □ ; 高値群 (13人) ▨ ; 測定不能群 (16人)

## 第 4 章

### 長期透析患者における継続栄養指導が臨床指標に 及ぼす影響

日本透析医学会統計調査<sup>66)</sup>によると、2011 年末における透析患者数は約 304,000 人であり、前年より約 6,300 人増加し、患者数は年々増え続けている。また、25 年以上透析を継続している患者は、全透析患者数のわずか 4.0%であるが、10 年前と比較すると 2 倍に増え、全透析患者の平均年齢は 66.5 歳であり、透析患者の長期高齢化が進行している<sup>1)</sup>。さらに、長期透析患者の 30%においては、エネルギー摂取不足と蛋白異化亢進が病因であるたんぱく質・エネルギー栄養障害（protein-energy wasting : PEW）が存在するとの報告がある<sup>19)</sup>。

透析患者が長期間良好な状態で透析を受けるためには、栄養管理は大変重要である。高カリウム血症は致死性の不整脈や心不全防止の観点から注意が必要であるとされ、高リン血症は異所性石灰化による動脈硬化、二次性副甲状腺機能亢進症をおこす原因とされる。また、水分および塩分管理が不良であると体液管理の状態が悪くなり、血圧が上昇して心・血管系に障害をもたらし、尿毒症とともに強い栄養障害をとまうと言われている。また、食事制限によるたんぱく質やビタミン類の摂取量の減少や、透析施行による食欲低下からの食事量の減少に伴い亜鉛摂取量が不足していると推測され、亜鉛不足は細胞のたんぱく質合成を低下させ、味細胞のターンオーバーの遅延や味物質に対する感受性の低下を誘発するために味覚障害をもたらしとされている。厳格な水分管理が必要な透析患者にとって、味覚障害は食塩の摂取量を増加させ、結果的に水分管理が不十分になることが想定される。

これらのことから、食事摂取内容と密接な関連がある高カリウム血症、高リン血症および水分・塩分の管理を目的とした栄養指導が重要視されている。

著者らは、これまで5年以上の長期透析患者に対し10年以上の継続した栄養指導を行い、生化学検査値、透析間体重増加率、栄養状態の指標であるアルブミン値の推移について検討し、血清カリウム値、血清リン値および透析間体重増加率は維持できたにもかかわらず、血清アルブミン値は有意に低下し栄養状態の悪化を認めたことを報告した<sup>67)</sup>。低アルブミン血症状態の継続は、透析患者の予後に影響を与える因子とされており<sup>68)</sup>、長期透析患者に継続栄養指導を行うにあたっては包括的な栄養管理を含めた栄養指導が重要であることを報告した<sup>67)</sup>。一方、長期透析患者に対し、塩味認識閾値の測定を行い、塩味を感知できない患者ではより多くの食塩を摂取し、透析間での体重増加を引き起こすことが示唆され、継続栄養指導にあたっては定期的な味覚調査実施の重要性を報告した<sup>75)</sup>。また、岩手県で調査されたコホート研究によると、朝食をとらない習慣が透析患者の突然死に影響するリスクとの報告<sup>69)</sup>もあることから、食習慣を含めた継続栄養指導は透析患者にとっては必須の要件であるといえる。

このように透析患者に対する栄養管理および栄養指導の重要性が広く認識されるようになり、透析医療における管理栄養士の存在意義が高まっている。

しかし、現在透析施設に従事している管理栄養士は全国で4,370人（患者10人あたり0.14人）と報告されており<sup>66)</sup>すべての患者に十分な栄養指導及び栄養管理を行うこ

とは困難である。したがって多くの透析施設では食事管理が不良の患者に対してのみ、管理栄養士による不定期での栄養指導や、看護師からのアドバイスを行っているのが現状である。

そこで本研究では、透析患者に対して継続栄養指導を行っている施設と不定期での栄養指導を行っている施設における患者の臨床データを比較し、継続栄養指導による臨床指標への影響を検証した。

## 方 法

### 1. 対象および調査項目

対象はH病院にて透析を導入した患者とした。H病院は地域の中核病院であり、透析導入のための教育を専任の看護師、管理栄養士が行い、透析治療体制が整備されている透析施設である。対象者は、H病院で血液透析を導入し 2000 年 4 月時点で栄養指導を受けており、データ抽出が可能であった透析患者 88 名（男性 50 名、女性 38 名）とした。調査開始時（1993 年 4 月）の年齢は 24 歳から 82 歳、平均  $55.3 \pm 5.3$  歳であった。調査対象患者は、2008 年 4 月時点で、そのままH病院で継続的に栄養指導を受けている群 59 名（以下、自施設患者群）と、H病院から他の病院に転院し継続的な栄養指導を受けていない群 29 名（以下、他施設患者群）の 2 群に分類した。他施設患者群における転院先での管理栄養士による栄養指導実施状況は、適宜実施 11 名と指導なし

18名であった。ここでの適宜指導とは、透析状態が悪化した場合のみの対応であり、単発の問題解決のための指導が主となる。H病院では病状に関わらず採血日にあわせ定期的な継続栄養指導を行っている。栄養指導方法は医師と相談をしながら患者個々人に合わせた目標設定を行い、「食生活に関する目標値と逸脱時の問診票（表1）」を使用し行った。指導方法を簡潔に記述すると、透析治療に関する知識や食事の自己管理能力の習得を、患者の目標臨床データや目標体重を踏まえて促すことを目的として行う。H病院にて勤務している指導経験のある管理栄養士1名が、対象者に対して15分から20分間ベッドサイドでの個別指導を1ヶ月に1回から2回行う。個別指導では、患者対象者の臨床データや目標体重に合わせて、食習慣の問題点や課題を患者と共に考えて取り組む指導を心がけた。具体的には、高カリウム血症や高リン血症上昇時の食生活の注意事項、透析間体重増加時の塩分や水分摂取の注意事項等が記載された問診票にて食生活の振り返りを行ってもらった。問診表の結果から、患者個々の問題点にあった栄養指導毎に栄養ワンポイントメモを配布し教育効果を高めた。また必要に応じ食事内容の記録記載や、塩味を感知できない被験者ではより多くの塩分を摂取し、透析間での体重増加を引き起こすことが示唆されることから食塩含浸濾紙を用いて塩味認識閾値を測定し患者の食生活における注意喚起を図っている。

調査項目は、年齢、性別、透析歴、また栄養指導の実施の際に目標値となる透析間体重増加率、収縮期血圧、尿素窒素、血清クレアチニン、血清カリウム、血清リン、血清



アルブミンおよび生存の有無とした。分析対象者のプロフィールを表1に示した。

## 2. 調査方法

### (1) 自施設患者群と他施設患者群における生存率および臨床データの比較

調査は、1993年4月にH病院で外来透析を行っており、その後継続栄養指導を実施していた患者であり、2008年の時点で、88名の臨床データが取得できた。その患者のうち29名は、他施設に転院し、継続栄養指導が行われていない患者であり、その他の59名はH病院にて継続栄養指導が行われていた患者である。その59名と29名の臨床データについて、栄養指導開始時1993年4月第1週目最初の透析開始前時点のデータを「介入時データ」、2008年4月第1週目最初の透析開始前時点のデータを「介入後データ」とし比較検討した。2008年の時点で死亡していた患者については、死亡する直近の4月第1週目最初の透析開始前時点のデータを「介入後データ」としたH病院では、透析導入後、病態が安定し自己管理が可能と判断された場合、本人同意のもと近隣透析施設へ転院となる。つまり、透析導入直後に、初期段階で透析療法を行う上で注意すべきポイントや食事療法の基本を説明し、自己管理を行うことの重要性について理解してもらい、食生活を含む生活スタイルが適正に行えるようになった時点にて、他院転院の患者への初期教育は終了し転院となる。従って、H病院にて透析導入を行っているすべての患者は介入時か

ら1か月程度は初期教育である栄養教育が、退院後、H病院の外来透析にて検査データや身体状況に応じた栄養指導が十分に行われる。

### （2）生存率に関する影響因子の抽出

生存率に関する影響因子の抽出には、1993年4月から2000年3月までに当院にて透析導入となり栄養指導を受けた患者の初回指導時のデータを使用し、栄養指導を行う際に指標とする透析間体重増加率、収縮期血圧、血清カリウム、血清リン、血清アルブミン、および、年齢、性別、透析歴を用い検討した。

### （3）解析方法

他施設患者群のデータは、転院先施設においてデータ使用の承諾を得た上で、各施設に出向きデータの転記又は転院先から情報提供を得た。

データ処理は解析ソフト SPSS, ver15 Windows を使用した。2群間の検査値の比較には対応のない t-検定を用いた。また2群間の累積生存率の差の検定には Kaplan-Meier 法を用いた。また予後に影響を与える因子の検索のために、栄養指導が重要視される食事摂取内容や量、水分摂取量および塩分摂取量に関わる臨床データとして、透析間体重増加率、収縮期血圧、尿素窒素、血清クレアチニン、血清カリウム、血清リン、血清アルブミンの臨床データに加え、性別、年齢、透析歴、施設状況（自施設、他施設分け）の11変数について COX 回帰分析を行った。COX 回帰分析では性別、年齢、透析歴、施設状況を調整因子として、強制投入し、他の7変数について変数減少法 Wald（ステップワ

イズ法)を用いて分析した。なお、変数減少法では有意確率 0.05 以上の変数が除去されている。

#### (4) 研究倫理審査

この研究は臨床研究に関する倫理指針(厚生労働省)を厳守し、著者らの所属医療機関の倫理委員会の承認を受けた。転院先医療機関からのデータ収集については、研究の趣旨を転移先医療機関医師に説明し、患者情報の機密保持について十分考慮することとし了解を得た。

### 結 果

#### 1. 自施設患者群と他施設患者群における生存率の比較

図 1 において、Kaplan-Meier 法生存率曲線により、自施設患者群と他施設患者群における 15 年間の生存を比較した。この結果、他施設患者群における累積生存率が約 5 年で低下するのに対して、自施設患者群では約 10 年で低下した。自施設患者群と他施設患者群の 15 年後の生存状況は、自施設患者群の累積生存率が 32.2%、他施設患者群の累積生存率が 31%であり、管理栄養士が継続的な栄養指導、栄養管理に関わる施設と生存・死亡との関連は有意( $p < 0.01$ )であることが示された。

#### 2. 自施設患者群と他施設患者群における各指標の比較および透析目標値

表 2 は、自施設患者群および他施設患者群における介入時と介入後の透析間体重増加率、収縮期血圧、尿素窒素、血清クレアチニン、血清カリウム、血清リン、血清アルブミンの比較を示した。このデータは、1993 年 4 月（介入時）と 2008 年 4 月までの生存年の 4 月（介入後）時点におけるものである。2008 年 4 月時点における自施設患者群と他施設患者群の比較では、透析間体重増加率は自施設患者群では  $3.8 \pm 1.8\%$ 、他施設患者群では  $4.8 \pm 1.6\%$  と有意な差を認め ( $p < 0.05$ )、他施設患者群では透析間体重率が目標値限度に近いことが認められた。収縮期血圧は両群共に目標値より高く、特に他施設患者群では顕著であった。尿素窒素および血清クレアチニンは両群間に差は認められなかった。血清カリウム、血清リンは両群間に差は認められず、両群とも目標値内であった。血清アルブミンは両群間に差は認められず、両群共に目標値より低い値であった。

介入時と介入後の比較では、自施設患者群において体重増加率は  $3.5 \pm 2.3\%$  から  $3.8 \pm 1.8\%$  と上昇した。尿素窒素は  $68.8 \pm 27.8 \text{ mg/dL}$  から  $58.4 \pm 13.5 \text{ mg/dL}$ 、血清クレアチニンは  $11.8 \pm 2.7 \text{ mg/dL}$  から  $9.4 \pm 2.1 \text{ mg/dL}$  と有意に低下していた ( $p < 0.05$ )。他施設患者群では、体重増加率が  $3.3 \pm 2.2\%$  から  $4.8 \pm 1.6\%$  に有意に増加し ( $p < 0.05$ ) コントロールは悪化していた。さらに尿素窒素は  $80.8 \pm 37.7 \text{ mg/dL}$  から  $63.3 \pm 19.3 \text{ mg/dL}$  に有意に低下していた ( $p < 0.05$ )。

### 3. 施設間別による15年後のCOX回帰

#### 1) COX回帰分析

結果は、透析間体重増加率、収縮期血圧、尿素窒素、血清クレアチニン、血清カリウム、血清リン、血清アルブミンが除去され、4変数が生存に強い関連のある要因として最終ステップまで残り（表3）、施設状況と透析歴の有意確率は0.05以下であった。死亡ハザード比は施設状況の場合に3.365、透析歴の場合に0.699、性別の場合に1.121、年齢の場合に0.974であった。

#### 考 察

長期透析患者の生存に関する研究は国内においていくつかの報告があるが<sup>70,71)</sup>、そのリスク要因としては血清アルブミンの低下、血圧高値、血清クレアチニン低値等が挙げられる。本研究は、リスク要因が長期透析患者への定期的な継続栄養指導の実施に影響を及ぼしているかを検証し、継続栄養指導および栄養管理の理想的な実施方法の検討に着目した点が特徴である。

#### 1. 自施設患者群と他施設患者群における生存率の比較

本研究対象者は全て自施設にて透析療法を開始しており、透析導入時での教育指導<sup>67)</sup>は同一に行われ、透析開始時の年齢、性別、透析歴および栄養指導の実施の際に目標値

として使用する、透析間体重増加率、収縮期血圧、尿素窒素、血清クレアチニン、血清カリウム、血清リン、血清アルブミンでは自施設と他施設の両群間において差は認められていない。自施設患者群と他施設患者群について、約15年間の生存を比較したところ、他施設患者群の累積生存率（図1）が約5年で低下する一方自施設患者群では約10年で低下していた。自施設患者群と他施設患者群の15年後の生存状況は、管理栄養士が主に栄養管理に関わる施設と生存・死亡との関連は有意（ $p<0.01$ ）なことが示された。介入後の自施設患者群と他施設患者群における血清カリウム、血清リンを比較したが差は認められず、またその値は正常域にあったことから、透析導入時に徹底した食生活上のポイントをとらえた栄養指導がなされていたことが考えられる。具体的な指導内容は、医師と相談をしながら、患者個々人に合わせた目標設定を行い、さらに食生活に関する問診項目から聞き取りを行い、問題点を抽出し、目標設定値内を目指した改善のための指導を行なった（表1）。目標設定に使用する項目は、病態維持に重要であり、主に食生活に関連する血清カリウム、血清リンおよび透析間体重増加量とした。また、対象患者は長期にわたり透析療法を受けているため、高カリウム血症が致死性の不整脈や心不全を惹起させ<sup>27)</sup>、高リン血症が動脈硬化、二次性副甲状腺亢進症を惹起させる等<sup>28)</sup>は経験上理解されており、患者自身も細心の注意をはらっていることが考えられた。さらに、透析施行のたびに、医療スタッフによるデータ観察が行われ、逸脱の恐れがあるときには、自施設では管理栄養士が、他施設では必要に応じ管理栄養士や看護師から

ワンポイントアドバイスを受けていたことなどが影響していたと考えられた。

今回の結果から、透析時ごとにデータ観察を行わなければならない血清カリウム、血清リンについては、直接死に直結する指標でもあるため、患者、スタッフの両者共に注意を払っていることが考えられた。また、そのことにより比較的、これらの指標と食事との関係も理解されていると思われ、両群ともに維持されていたことから、透析導入時での患者への教育指導の重要性が認められる。つまり、食事や生活習慣により直接影響をうける血清カリウム、血清リンは透析導入時に適切な栄養・食事指導を実施し理解を得てもらうことで、その後の食生活の是正と透析時ごとの適切な食事指導により良好なコントロールが可能であることが示唆された。

一方で、栄養状態を表す指標である血清アルブミンや筋肉運動の代謝物である血清クレアチニンに関しても、自施設患者群と他施設患者群との比較において有意な差は認められなかった。しかし、両群共に血清アルブミンは目標値よりも低値であり、血清クレアチニンは自施設患者群が低値であった。その原因として、徹底したリン制限が行われており、それが逆に患者の食事摂取量の制限によりエネルギー不足に繋がる一つの要因であったことが考えられた。

血清アルブミンや血清クレアチニンは、食事からの指導だけではなく、薬物療法や透析条件、筋肉を維持するための生活指導等を考慮した包括的指導が効果的<sup>19)</sup>であり、生命予後も踏まえ、栄養状態を重視した観点から、長期的に観察していかなければなら

ない指標と考える。これらのことから、病態の重症度を示す指標と栄養状態を示す指標については状況に応じた使い方をすべきと考える。

## 2. 透析予後に影響を与える要因について

透析患者の生命予後規定因子として、患者背景、透析療法、合併症管理などがあげられる<sup>72)</sup>。合併症管理項目の一つである低栄養の生化学的指標となる血清アルブミンは、生命予後に影響する重要な因子の一つであるとされている<sup>19)</sup>。血清アルブミンが低下すると、アルブミン合成を促進しようとして筋肉を中心とする体蛋白の異化が起こってくため、結果的に栄養状態の悪化と結びつく可能性が高い。血清アルブミンが低値であることがすなわち低栄養状態であるとはいえないが<sup>21)</sup>、低栄養状態を惹起するリスクが高い状態、または低栄養リスク状態であることが考えられる。また、クレアチニンは、単位筋肉量あたりに一定量が産生されるので、クレアチニン産生量を筋肉量の指標にすることができる<sup>73)</sup>。本調査での対象者が先述の体蛋白の異化状態がクレアチニン低下の原因と考えた場合、それぞれの臨床データから栄養摂取に問題が起こることの結果とも考えられる。このように透析患者の大半を占める高齢者では、栄養状態の管理にさまざまな問題が生じやすい<sup>74)</sup>。

本研究において、自施設患者群と他施設患者群での差を認めたのは、透析間体重増加率であった。自施設患者群では  $3.8 \pm 1.8\%$  と良好なコントロールであったが、他施設



患者群では  $4.8 \pm 1.6\%$  と高値であった。透析間体重増加率については、日本透析医学会統計調査委員会が透析間の体重増加率が  $4 \sim 6\%$  を越えて大きくなると死亡のリスクが増大するとの報告があるが<sup>60)</sup>、今回の生存率の結果はこれらの報告に矛盾しない。著者らは先行研究において、透析患者の透析間の体重増加率と推定食塩摂取量との関係について調査した。その結果、塩味を感知できない透析患者ではより多くの塩分を摂取し、透析間での体重増加を引き起こすことが示唆されることを報告した<sup>75)</sup>。自施設患者群においては、定期的に味覚定性定量検査を実施し、その結果から塩味認識異常を認めた場合には、対象患者に対してその旨を説明し、塩味や水分の管理を重視した栄養指導を行っている。このような取り組みを行うことが結果的に透析間体重増加率の良好なコントロール維持に結びつき生存率向上に寄与できたのではないかと考える。

本研究における自施設患者群で実施してきた継続栄養指導の問題点は、長期透析治療における栄養状態の評価が不十分であったことが考えられる。しかし、この問題はこの自施設患者群に限ったことではないと思われ、血清アルブミンや血清クレアチニンのような検査データの変動は小さく、細心の注意をはらわないと容易に重症化してしまう傾向がみられる。以上のことから、とくに長期透析患者に対しては、食事指導と栄養管理を別々に取り扱う必要があると考える。

そこで、今後の適切な栄養管理を行うにあたり、透析予後に影響を与える因子を検索したところ、施設状況と透析歴の有意確率は  $0.05$  以下であった。死亡ハザード比は施

設状況の場合に 3.365, 透析歴の場合に 0.699, 性別の場合に 1.121, 年齢の場合に 0.974 であった。つまり、透析歴が短いほど予後は長く、また、自施設患者群の方がより予後が長いという結果であった。透析歴、年齢、性別が生命予後に影響を及ぼすことはすでに報告されている通りであり<sup>60)</sup>、今回の調査においても類似する結果であった。施設状況での各項目での違いはほとんどなかったが、本調査の対象者の血清アルブミンは自施設患者群、他施設患者群の両群ともに目標値より低く、透析間体重増加率は両群で基準内にほぼ収まっていたが、自施設患者群が良好であったのに対し他施設患者群では高値であった。つまり、透析間体重増加率については、基準値以内に収めることが望ましく、これらが、生命予後に影響を及ぼすことはすでに報告されている通り<sup>72)</sup>であり、今回の調査においても同様の結果となった。このことより、長期高齢透析患者への栄養管理を行うにあたっては、血清アルブミンと体重増加率を定期的に観察し、透析治療を勘案したチームでの取り組みが必要と考える。

本調査では透析歴が短いほど予後は長く、また、自施設患者群の方がより予後が長いという結果であったが透析歴が生命予後に影響を及ぼすという知見<sup>60)</sup>、とよく一致している。

### 3. 透析患者に対する理想的な栄養管理、栄養指導の在り方

透析技術が進歩したことから、透析患者の高齢化は進み、さらに合併症を複数にもつ透析患者の栄養障害は大きな問題となっており<sup>15)</sup>対策が必要である。栄養評価を含む栄

養管理は栄養障害の治療の第一歩であり、状況に応じて適切に行わなければならない。

しかしながら、患者自身が栄養療法に関しての知識を持ち実行することが重要である。

そのためには、徹底した患者教育が必須であり患者の日常を把握した上での栄養指導を

行い、透析治療の中で状況に合わせた栄養管理を実施していくこと<sup>20)</sup>が、患者 QOL に

繋がると考える。実際の運用において、透析医療の特殊性も考慮してより効率的な栄養

評価システムを構築すべきであると考え。そのためには、透析間体重増加率を目標値

内に収める継続的な栄養指導の必要性が示唆された。

#### まとめ

本研究は、透析患者に対して継続栄養指導を行っている施設と、不定期で栄養指導を行っている施設に通院する2施設の患者の臨床データを比較した研究である。その結果、継続指導の有無による臨床指標の影響は、不定期で栄養指導を行っている施設で、累積生存率の低下が早いこと、透析間体重増加率が有意に高くコントロールが悪化していることであった。継続的な栄養指導は、透析間体重増加率を目標値内にすることが有用で、累積生存率の低下を抑制することが示唆された。しかし、栄養状態の指標となる血清アルブミンについては自施設患者群、他施設患者群ともに長期透析を行うことで徐々に低下した。この原因として栄養状態の評価が不十分であったことが考えられた。これらのことから透析導入時の患者教育指導の充実をはかり、透析治療の中で状況に合わせた栄

養管理を実施していくことが患者 QOL につながると考える。また，実際の運用において透析療法の特殊性も考慮してより，効率的な栄養評価システムを構築すべきと考える。

表1 食生活に関する目標値と逸脱時の問診票内容、指導体制の他施設群比較

高カリウム血症時の食事指導のポイント（目標 3.5～5.5mmol/L）
<ul style="list-style-type: none"> <li>・野菜イモ類は茹でこぼしているか</li> <li>・生の果物を多く食べていないか</li> <li>・ピーナッツやアーモンドなどを多く食べていないか</li> <li>・ドライフルーツ、干し柿、干しいも（かんそう芋）を好んで食べていないか</li> </ul>
高リン血症時の食事指導のポイント（目標 3.5～6.0mg/dL ）
<ul style="list-style-type: none"> <li>・たんぱく質の摂取量が多くないか</li> <li>・リン含有量の多い食品の取りすぎはないか</li> <li>・加工食品の摂りすぎはないか</li> <li>・薬は決められた時間にのんでいるか</li> </ul>
透析間体重増加（塩分・水分管理）に対する食事指導のポイント （透析間体重増加率：目標中2日5%）
<ul style="list-style-type: none"> <li>・漬物・インスタント食品などの食べ過ぎはないか</li> <li>・外食の頻度は多くなっていないか</li> <li>・麺類を好んで食べていないか</li> <li>・加工食品を多く食べていないか</li> </ul>
<p>*<u>自施設患者群</u>：上記目標達成に向けた管理栄養士による定期的栄養指導実施 （1回／月以上） 栄養ワンポイントメモの配布による注意喚起</p> <p>*<u>他施設患者群</u>：上記目標を逸脱、悪化時のみに管理栄養士または看護師が適宜指導</p>

表2 自施設患者群および他施設患者群における介入時と介入後の臨床データの比較

項 目 (目標値)	自施設患者群 (59 名)		他施設患者群 (29 名)	
	介入時	介入後	介入時	介入後
年齢 (歳)	54.9±11.9	64.1±11.2	57.3±10.9	67.0±10.6
性別 (名)				
男/女	35/24	35/24	15/14	15/14
透析歴 (年)	2.4±4.5	12.1±6.4	2.6±5.4	11.9±6.6
体重増加率 (中 2 日 5%)	3.5±2.3	3.8±1.8	3.3±2.2	4.8±1.6* <sup>#</sup>
収縮期血圧 (130 mmHg 未満)	148.1± 26.2	138.4±27.0	144.4±19.0	145.6±22.7
尿素窒素 (60~90 mg/dL)	68.8±27.8	58.4±13.5*	80.8±37.7	63.3±19.3*
血清クレアチニン (男:10~15) (女:8~13mg/dL)	11.8±2.7	9.4±2.1*	11.4±2.9	9.9±3.5
血清カリウム (3.5~5.5mmol/L)	4.4±0.7	4.7±0.7	4.7±0.8	4.7±0.7
血清リン (3.5~6.0mg/dL)	5.6±2.0	5.3±1.2	6.0±2.0	5.2±1.8
血清アルブミン (4.0~5.0mg/dL)	3.2±0.5	3.4±0.5	3.2±0.5	3.6±0.6

数値は平均値±標準偏差

介入時：調査開始時データ

介入後：2,008 年 4 月までのデータ。死亡者は直近 4 月のデータ

\* 同施設における介入時との比較 (p<0.05)

<sup>#</sup> 介入後における自施設患者群との比較

項目欄の ( ) は、透析目標値である

介入時における自施設患者群と他施設患者群に有意な差はない

表 3 施設間別による 15 年後の COX 回帰分析の結果

	p	Exp	95%CI
施設状況	0.05	3.365	1.410–8.019
年齢	0.127	0.974	0.941–1.008
透析歴	0.04	0.699	0.549–0.891
性別	0.785	1.121	0.494–2.542

n=88 Exp=ハザード比 CI=信頼区間  
 変数減少法における除去変数は  $P \geq 0.10$  の場合

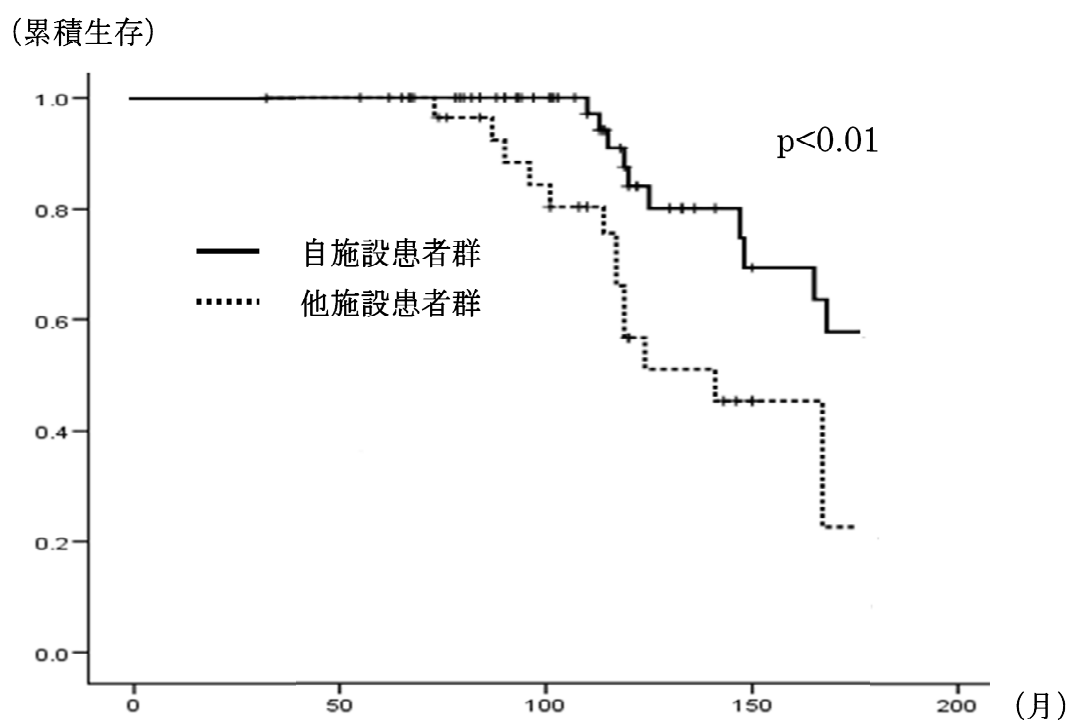


図 1 自施設患者群と他施設患者群における累積生存率の比較



## 第 5 章

### 総 括

本研究の目的に照らして得られた主要な結果は次のようなことであった。

第一の研究ではH病院に通院中の血液透析患者で毎月1回以上10年間継続しベッドサイドでの栄養指導を受けている患者16名（男性7名女性9名）を対象とし、ドライウェイト、透析間体重増加率、血液検査データ（血清カリウム、血清リン、血清アルブミン、n-PCR）の推移を検討した結果、徐々に栄養状態は悪化したが、血清カリウム、血清リンおよび透析間体重増加率の維持に影響があったことが示唆された。

第二の研究では、透析患者のQOLを向上させることを目標とし、H病院で血液透析を行っている患者63名を被験者とし、塩味認識閾値の結果から3群に群分けを行い、血清亜鉛濃度、推定食塩摂取量、及び透析間体重増加率の群間の違いを検討した結果、塩味を感知できない被験者ではより多くの塩分を摂取し、透析間での体重増加を引き起こすことが示唆されることが判明した。

さらに承認を得られた19名の患者を微量ミネラル補給飲料（テゾン）の摂取群と対照群に分け、2ヶ月間の摂取期間の前後での4基本味の認識閾値、血清亜鉛濃度、血清銅濃度、及び血清銅濃度/血清亜鉛濃度比の変化を検討した結果、2ヶ月間のテゾンの摂取は認識閾値の改善には有効である可能性が考えられ、味覚の改善に寄与することが判明した。

さらに第三の研究では、H病院で透析を導入し継続的に栄養指導を受けている患者群59名と、H病院から他施設へ転院し不定期での栄養指導を受けている患者群29名の2

群に分類し、年齢、性別、透析歴、また栄養指導の際に目標値となる透析間体重増加率、収縮期血圧、BUN、Cr、血清カリウム、血清リン、血清アルブミンおよび生存率について比較検討した。その結果、長期高齢透析患者への栄養管理を行うにあたっては、血清アルブミンと体重増加率を定期的に観察し、透析治療を勘案したチームでの取り組みの必要性が示唆された。

これら3つの研究結果から患者自身が栄養療法に関する知識を持ち実行することが効果的であることを、今回の成績は示したと考える。すなわち透析初期での徹底した患者教育は必須であり、患者の日常を把握した上での栄養指導の実施、透析治療の中で状況に合わせた栄養管理を実施することが、患者のQOLに向上に繋がると考える。実際の運用において、透析医療の特殊性も考慮してより効率的な栄養評価システムを構築すべきであると考ええる。

そこで3つの研究結果から透析患者に対する継続した栄養管理、栄養指導の重要性を導き出し、効率的かつ効果的な栄養管理、栄養指導の方策を構築した。(図-1)

### 1) 透析導入時：徹底した初期段階での栄養教育

安定した透析生活を送るために、適正な血清カリウムおよび血清リンをコントロールすることにより導入時の教育を実施し、初期段階で今後注意すべき食生活上での食品の選び方のポイントおよび栄養摂取量の確保の重要性などの栄養管理および食事療法の重要性を認識してもらう。摂取エネルギー量の確保の重要性についても再確認し、導入

時の指導は栄養教育を中心に行う。

## 2) 透析導入時・透析維持期：体組成計測および味覚調査の実施による栄養状態の把握

定期的に体組成を計測するとともに、長期透析患者で多くみられる味覚障害を確認するための味覚調査を行ない、患者の栄養状態の変化を捉え、食塩や水分摂取量の経過観察を行い栄養指導に生かす。

## 3) 透析維持期：継続的な栄養指導によるセルフモニタリングの推奨

毎月の定時採血時において、直接食事内容が関連する血清カリウムおよび血清リンと透析間体重増加率（食塩摂取量）の観察を行い、異常値に対する問題点を抽出し、問題点の改善のための頻回指導を行い、臨床データのコントロール維持を促すための指導を実施する。

## 4) 透析維持期：定期的な透析医療チームでの包括的栄養管理

半年から1年ごとには栄養状態、長期透析予後を見据えた血清アルブミンや透析間体重増加率（ドライウェイトの推移も含めた）をもとにした栄養評価を行い医師、看護師、管理栄養士、臨床工学技士などのチームメンバーで検討する。

本栄養評価システムは、透析医療の特殊性を考慮したものであり、透析患者のQOLの向上の一助になると考える。

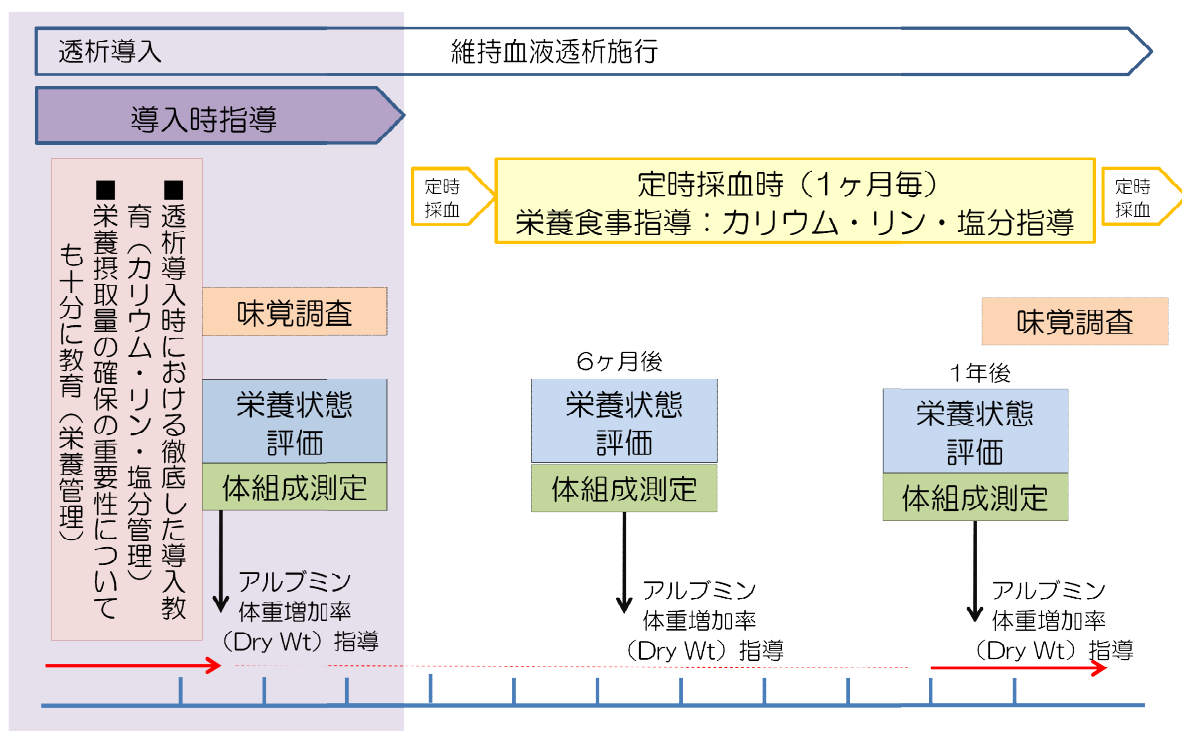


図1 適正な栄養食事指導及び栄養管理・指導のフロー

## 参考文献

- 1) 厚生労働省大臣官房統計情報部人口動態・保健社会統計課 保健統計室：平成23年(2011)患者調査の概況.  
  
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/11/dl/kanja-01.pdf>  
  
最終アクセス日2013年12月23日
- 2) 森浩編：腎・泌尿器疾患ビジュアルブック, 学研メディカル秀潤社, 東京, 2010, 12-14
- 3) 佐藤和人, 本間健, 小松龍史編：エッセンシャル臨床栄養学第7版, 医歯薬出版株式会社, 東京, 2013, 145-148
- 4) Imai E, Horio M, Watanabe T, Iseki K, Yamagata K, Hara S, Ura N, Kiyohara Y, Moriyama T, Ando Y, Fujimoto S, Konta T, Yokoyama H, Makino H, Hishida A, Matsuo S: Prevalence of chronic kidney disease in the Japanese general population. Clin Exp Nephrol13:621-630, 2009
- 5) 日本透析医学会統計調査委員会：図説我が国の慢性透析療法の現況（2012年12月31日現在）. <http://docs.jsdt.or.jp/overview/index2013.html>
- 6) 腎移植臨床登録集計報告（2012）2011年実施症例の集計報告.  
  
日本移植学会・日本臨床腎移植学会・日本移植学会・日本臨床腎移植学会, 移植  
  
47:400-415, 2012
- 7) 寺本房子, 市川寛編：臨床栄養学各論第 2 版, 講談社サイエンティフィック, 東

京, 2009, 73-74.

- 8) 厚生労働省：平成 24 年簡易生命表の概要. 2013

<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/life/life12/index.html>

- 9) 厚生労働省平成 19 年国民健康・栄養調査報告：平成 22 年 3 月

<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyoudl/01-mokuji.pdf>

- 10) Klein S, Sheard NF, Pi-Sunyer X, Daly A, Wylie-Rosett J, Kulkarni K, Clark

NG : Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: rationale and strategies. Diabetes Care 18: 1204-1214, 2004.

- 11) 野崎剛弘, 須藤信行：生活習慣病の認知／行動療法. Jpn J PsychosomMeds 151:1088

—1097, 2011.

- 12) 河原利夫, 田原千賀子, 鶴木多恵子, 鳥田宗義：未治療 2 型糖尿病患者の治療法の

予測因子—血糖不良の初回教育入院患者の退院後の後ろ向き調査からの検証—. 糖尿病 50:685-689, 2007.

- 13) 新田考作：長期透析症候群：定義と概念. 腎と透析 69 : 541-544, 2010.

- 14) Stenvinkel P : Strong association between malnutrition, inflammation, and

atherosclerosis in chronic renal failure. Kidney Int 55 : 1899-1911, 1999.

- 15) 熊谷裕通：透析患者における栄養評価の意義と課題. 栄養評価と治療 25:327-329,

2008.

- 16) 加藤明彦:透析患者の栄養障害. 医学のあゆみ 238 : 272-275, 2011.
- 17) 日本透析医学会統計調査委員会:わが国の慢性透析療法の現況(2007 年 12 月 31 日現在). 2007 <http://docs.jsdt.or.jp/overview/index2008.html>
- 18) Mehrotra, R., Kopple, J.D. : Nutritional management of maintenance dialysis patients : Why aren' t we doing better ? Annu. Rev. Nutr 21 : 343-379, 2001.
- 19) 本田浩一, 真田大介 : 透析患者の栄養障害と管理. 医学のあゆみ 227 : 456-459, 2008.
- 20) 兼平奈々 : 透析患者への栄養改善への介入法 (食事療法・食事指導) . 栄養評価と治療 25 : 352-357, 2008.
- 21) 中屋豊 : 栄養評価における血清アルブミン値の考え方. 臨床栄養 112:453-459, 2008.
- 22) 岡田知也, 中尾俊之, 松本博, 忍田聡子, 木村佳子, 金澤良枝:慢性腎不全における食事療法の進行抑制効果と尿蛋白量の関係. 日本病態栄養学会誌 8:31-38, 2005.
- 23) 近藤大介 : 新たに検討すべき透析患者の薬剤使用法 5 ビタミン・微量元素. Modern Physician 32:474-480, 2012.
- 24) 秋葉隆 : 腎臓疾患・透析と微量元素. 治療 88:1925-1929, 2006.



- 25) 田崎雅和：味覚障害と味覚検査．日本歯科医師会雑誌 63:372-382, 2010.
- 26) 松井則明：QOLからみた水，Ca，P摂取. 治療 75：123-127, 1993.
- 27) 岡村幹夫：透析患者におけるカリウム代謝. 透析ケア 15：26-27, 2009.
- 28) 若井陽希，兵藤透，吉田一成，馬場志郎：透析患者におけるリン過剰時・不足時の治療. 透析ケア 15：20-21, 2009.
- 29) Pastors JG, Warshaw H, Daly A, Franz M, Kulkarni K: The evidence for the effectiveness of medical nutrition therapy in diabetes management. Diabetes Care 25:608-613, 2002.
- 30) American Diabetes Association：Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care 30:S48-65, 2008.
- 31) National Kidney Foundation Inc.：KIDQI Clinical practice guidelines for Nutrition in chronic renal failure. KIDQI, National Kidney Foundation. Am. J. Kidney Dis 35：S1-140, 2000.
- 32) 小坂田潤一，新崎志奈，山田容子，前 暢子，中田英伸，万代尚史，近森淳二：当院外来透析患者における栄養指導の成果. 大阪透析研究会会誌 126:283, 2008.
- 33) 鈴木礼子，大津トモ子，星幸子，高橋由美子，千葉美奈子，池田孝子，近藤郁文，石川祐一，山縣邦弘：血液透析患者に対する継続的な栄養指導の効果水分管理及び

- リン摂取指導を中心に. 日本透析医学会雑誌 27 : 808, 1994.
- 34) 厚生労働省平成 22 年国民健康・栄養調査報告.
- <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou/h22-houkoku.html>
- 35) 日本人の食事摂取規準 2010 年版, 第一出版, 東京, 2009, 227-230.
- 36) 近藤大介:新たに検討すべき透析患者の薬剤使用法 5 ビタミン・微量元素. Modern Physician 32:474-480, 2012.
- 37) Henkin RI, Bradley DF: Hypogeusia corrected by Ni<sup>++</sup> and Zn<sup>++</sup>. Life Sci 9: 701-9, 1970.
- 38) 生井明浩: 高齢者の味覚障害に対する治療. 日本医事新報 4030:107, 2001.
- 39) 富田寛: 亜鉛欠乏と味覚障害. JJPEN 22:97-104, 2000.
- 40) 岩崎滋樹: 亜鉛(Zn)と貧血. 臨牀透析 20: 49-53, 2004.
- 41) 愛場庸雅: 亜鉛欠乏と味覚. 臨床栄養 127:550-554, 2002.
- 42) 富田 寛: 味覚障害. 最新味覚の科学, 朝倉書店. 東京, 1997:227-246.
- 43) 田部井薫: 血液透析患者にみられる味覚異常とその検査. Medical Technology 31: 442-444, 2003.
- 44) Mahajan SK, Prasad AS, Lambujon J et al: Improvement of uremic hypogeusia by zinc: a double-blind study. J Clin Nutr 33:1517-1521, 1980.
- 45) 青木美穂子, 立花哲也, 鈴木愛, 高森基史, 伊能智明, 千葉博茂: 微量ミネラル補

- 給飲料により改善した味覚障害の2例, 日本歯科心身医学会雑誌 18:45-8, 2003.
- 46) 生井明浩, 池田稔, 小見山彩子 他:味覚障害者への微量ミネラル飲料テゾン使用.  
耳鼻咽喉科臨床 97:563-567, 2004.
- 47) 丸山千寿子: 食塩味覚閾値判定濾紙の改良と減塩食事療法における評価. 栄養学雑誌 46:211-216, 1988.
- 48) 中尾俊之: エビデンスから学ぶ透析療法. 透析ケア 2010; 16: 71-5.
- 49) 塩分摂取量の求め方. <http://202.216.128.227/透析百科/04.17.htm>
- 50) Henderson LW: Symptomatic hypotension during hemodialysis. Kidney Int 17: 571-576, 1980.
- 51) 木村玄次郎:血液透析患者の食事摂取量の評価. 臨床透析 2:1831-1840, 1986.
- 52) 富田寛, 池田稔, 奥田雪雄, 石井泰平, 御子柴博文, 岸拓三他: 濾紙discによる味覚定性定量検査 (SKD-3) の臨床知見. 薬理と治療 8:91-115, 1980.
- 53) 奥田雪雄:濾紙ディスクによる味覚検査法—濾紙ディスク味覚検査—. 日耳鼻 83: 1071-1082, 1980.
- 54) 駒井三千夫: 血清亜鉛値の基準下限値に関する提言について: —「栄養・毒性評価ワークショップ (H. 20. 3. 20) の成果報告」—. Biomed Res Trace Elements 21:43-48, 2010.
- 55) 倉澤隆平, 久堀周次郎, 奥泉康弘, 岡田真平:血清亜鉛値  $80 \mu\text{g}/\text{dL}$  の意味するもの.

- Biomed Res Trace Elements 22:34-37, 2011.
- 56) 香川芳子：新しい「日本標準食品成分表 2010」による食品成分表. 改定最新版資料編,  
女子栄養大学出版部, 東京, 2011 : 92.
- 57) 丸山千寿子, 村田素子, 富山順子, 隅元恵里, 松尾里美, 布川直子, 村上智子他 :  
健常者及び高血圧患者の食塩味覚閾値. 栄養学雑誌 48 : 121-126, 1990.
- 58) SRL総合検査レファレンス／総合検査案内  
[http://www.srl.info/srlinfo/kensa\\_ref\\_CD/KENSA/SRL0426.htm](http://www.srl.info/srlinfo/kensa_ref_CD/KENSA/SRL0426.htm)
- 59) 常松典子, 上島弘嗣, 奥田奈賀子, 由田克士, 岡山明, 斎藤重幸, 坂田清美他 : 減  
塩食実施者は通常の食生活の人に比べ食塩摂取量がどの程度少ないか? ～  
INTERMAP日本より～. 日循予防誌 39 : 149-156, 2004.
- 60) わが国の慢性透析療法の現況(1998年12月31日現在). 日本透析医学会雑誌 33: 1-27,  
2000.
- 61) 都甲 潔 : 味覚センサ, 朝倉書店, 東京, 1995, 43-45.
- 62) 日本透析医学会統計調査委員会: わが国の慢性透析療法の現況(2010 年 12 月 31 日  
現在). 2010 <http://docs.jsdt.or.jp/overview/index.html>
- 63) 日本透析医学会統計調査委員会: わが国の慢性透析療法の現況(2007 年 12 月 31 日  
現在). 2007 <http://docs.jsdt.or.jp/overview/index2008.html>
- 64) 平野宏: 腎不全医療における栄養管理の基礎知識「運動療法」, 臨床透析 26:101-107,

2010

- 65) 安部訓子, 俵佐代子, 石川祐一, 富田知栄, 後藤達宏, 山縣邦弘: 外来維持透析患者の味覚調査について, 透析会誌 38:838, 2005.
- 66) 日本透析医学会統計調査委員会: 図説我が国の慢性透析療法の現況 (2011 年 12 月 31 日現在). 日本透析医学会誌 46: 1-76, 2013.
- 67) 石川祐一, 斎藤知栄, 中川幸恵, 檜村修生, 山縣邦弘: 長期透析患者に対する継続的栄養指導の効果. 日本健康医学会雑誌 21: 244-251, 2013.
- 68) 日本透析医学会統計調査委員会: 図説我が国の慢性透析療法の現況 (2001年12月31日現在). 日本透析医学会誌36: 1-32, 2003.
- 69) 大澤正樹, 丹野高三, 板井一好, 岡山明, 加藤香廉, 藤島洋介, 小野田敏行, 近田龍一郎, 秋葉隆, 坂田清美, 藤岡知昭: 血液透析患者の死因と突然死に関する疫学研究. 日循予防誌47: 120-138, 2012.
- 70) 井関邦敏: 統計調査から得られる診療指針とその限界. Nephrology Frontier3: 295-298, 2004.
- 71) 平松信, 中村明彦, 長宅芳男: 透析療法導入基準・療法選択と予後. PROGRESS IN MEDICINE 22: 2644-2650, 2002.
- 72) 長谷川毅, 秋澤忠男: 維持血液透析患者の予後と予後規定因子. 医学のあゆみ227: 421-425, 2008.

- 73) 佐藤元美：クレアチニンとクレアチン．透析ケア17：18－19，2011.
- 74) 佐藤恵美子，兵藤透，吉田一成，馬場志朗：栄養アセスメントの方法と高齢透析患者での特徴．臨床栄養109：846－853，2006.
- 75) 石川祐一，安部訓子，樫村修生：慢性透析患者の塩味認識閾値に関する横断調査と微量必須ミネラル飲料の摂取が 4 基本味の認識閾値に及ぼす影響に関する介入調査．体力・栄養・免疫学雑誌 23:79－88，2013.

## 英文抄録

Establishing effective nutritional guidance and management policy for long-term hemodialysis patients

### Chapter 1.

Cross-sectional study on salty taste recognition and intervention study on changes of recognition levels of four basic tastes after administration of a minor essential mineral supplement in hemodialysis patients

This study is consisted of a cross-sectional and intervention surveys in hemodialysis patients. In the survey 1, a recognition test of salty taste and a measurement of serum zinc level were achieved using 63 subjects. They showed the lower levels of serum zinc. The subjects divided into 3 groups according to the salty recognition test. One-way analysis of variance revealed significant differences among the groups in the estimated amount of salt intakes and weight gain rates between dialysis sessions

( $p < 0.05$  for both). These results suggest that the salty recognition affects the salt intakes and consequently the body weight increments. In the survey 2, one group

(9 subjects) was administered 100 mL/day of a minor essential mineral supplement (Teson) for

two months and the other group (10 subjects) was set for a control. A recognition test for four basal taste and measurements of serum zinc and copper levels were performed before and after the administration period. The Teson administered group showed significant changes of the recognition test in a sour taste ( $p < 0.05$ ) and a combined four basal tastes ( $p < 0.001$ ) without increments of the serum zinc and copper levels. These results suggest that the administration of Teson improves the taste recognition in the hemodialysis patients.

Key words: dysgeusia, salty taste sensitivity threshold, serum zinc levels, four basal taste recognition, minor essential mineral supplement

## Chapter 2.

### Significance of Continuous Nutritional Guidance for Long-term Maintenance Hemodialysis Patients

The number of maintenance hemodialysis patients in Japan has been increasing every year, and as a result the phenomena such as increasing long-term hemodialysis patients and aging of such patients have become a problem. Long-term hemodialysis patients and aging of such patients have become a problem. It is important for maintenance hemodialysis patients to have nutritional



management in order to receive an appropriate dialysis treatment. Since hyperpotassium, hyperphosphatemia, water, and salt have close relationship with meal consumption, emphasis is to be put on nutritional guidance.

Therefore, this study was examined the effect of continuous nutritional and dietary guidance to maintenance hemodialysis. the subjects were 16 hemodialysis patients (7 males and 9 females) who had been given continuous nutritional and dietary guidance for more than 10 years since 2000, and conducted guidance once or more times a month. we studied their weight increase ratio during dialysis and values in blood test.

If we compared in 2000 with in 2009, weight increase ratio during dialysis, serum potassium level. Were not seen significant difference. This suggests that continuous nutritional guidance maintained the level within the standard value and the level was properly controlled. However, serum albumin level decreased significantly in 2009. When we examined the influence factors for the change of serum albumin, serum phosphate level, serum potassium level and weight increase during dialysis are suggestion possibly rated to decrease of serum albumin. Since serum albumin concentration has directly related to the vital prognosis of maintenance hemodialysis patients, it is considered that not only the limitation of

phosphate and potassium from meals, but also the comprehensive guidance focusing on medication therapy and dialysis conditions is effective. In this study, according to the index that is influenced diet was controlled within the management value, there had effect of nutritional and dietary guidance. But serum albumin that is one of nutritional conditions marker was not controlled. Henceforth, we can considered that it is necessary that the comprehensive nutritional maintenance focusing on medication and dialysis conditions in nutritional and dietary guidance.

### Chapter3.

#### Influence of continuous dietary guidances for long-term dialysis patients on clinical indices

We investigated the influence of continuous dietary guidance on clinical indices in dialysis outpatients at a facility performing continuous dietary guidance (our facility) and a facility non-continuously performing such guidance (other facility), and analyzed how to construct an optimal nutritional assessment system for continuous dietary guidance and nutritional management.

The 15-year survival rate was compared between patients of our (our facility

group) and the other (other facility group) facility. The cumulative survival rate decreased after about 5 years in the other facility group, whereas it decreased after 10 years in our facility group, clarifying that the survival rate after the introduction of dialysis was higher in our than in the other facility, and the factor influencing the outcome of dialysis was the rate of weight gain between dialysis treatments.

Blood urea nitrogen significantly decreased after intervention in both our and the other facility group ( $p < 0.05$ ), suggesting a decrease in food intake. The rate of weight gain between dialysis treatments significantly increased only in the other facility group ( $p < 0.05$ ), suggesting the aggravation of water control. We also investigated factors influencing the outcome of dialysis with regard to clinical indices related to dietary guidance and nutritional management using COX regression analysis. The survival time prolonged as the duration of dialysis treatment shortened, and it was longer in our facility group. Serum albumin decreased to a level lower than the target in both groups. The rate of weight gain between dialysis treatments was within the target range, but it tended to be high in the other facility group.

Based on these findings, to perform nutritional management of elderly long-term dialysis patients, it is important to enrich patient education and guidance at the

time of introducing dialysis, periodically observe the serum albumin level and weight gain rate, and perform nutritional management corresponding to the conditions of patients undergoing dialysis.

## 謝辞

本研究を行うにあたり，終始ご指導をいただきました東京農業大学大学院研究科環境共生学専攻教授主査檜村修生先生に深謝申し上げます。専攻主任濱野周泰先生はじめ環境共生学専攻諸先生方に深謝申し上げます。また，多くの貴重なご助言・ご指導をいただきました，東京農業大学大学院研究科環境共生学専攻客員教授熊江隆先生に深謝申し上げます。臨床分野において多くの貴重なご助言をいただきました，筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学教授山縣邦弘先生，同講師斎藤知栄先生，札幌社会保険総合病院栄養部科長中川幸恵先生に深謝申し上げます。